

実施例 15 (7)

1- (4-ヒドロキシ-2-メチルフェニルカルバモイル) -2, 3, 4,

5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl₃): δ 7.38-7.22 (m, 4H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.45-6.40 (m, 2H), 5.78 (bs, 1H), 4.73-4.58 (m, 1H), 3.00-2.63 (m, 3H), 2.13-1.73 (m, 6H), 1.50-1.29 (m, 1H)。

実施例 15 (8)

1- (4-ヒドロキシ-3-メチルフェニルカルバモイル) -2, 3, 4,

- 10 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.51 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.34-7.24 (m, 4H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 8.7 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.53-5.37 (m, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 2.96-2.58 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.10-1.72 (m, 3H), 1.50-1.23 (m, 1H)。

15

実施例 15 (9)

1- (3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニルカルバモイル) -2, 3, 4,

5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.56 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 20 NMR (CDCl₃): δ 7.36-7.24 (m, 5H), 6.84-6.76 (m, 1H), 6.66 (ddd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.44 (bs, 1H), 4.74-4.58 (m, 1H), 2.94-2.65 (m, 3H), 2.10-1.72 (m, 3H), 1.50-1.28 (m, 1H)。

実施例 15 (10)

- 25 1- (4-ヒドロキシフェニルカルバモイル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] -1-アゼピン

TLC: Rf 0.53 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 9.01 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (dd, J=4.8 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=7.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.22-7.12 (m, 3H), 6.66-6.58 (m, 2H), 3.73-3.46 (br, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H), 1.78-1.61 (m, 4H).

5

実施例 15 (11)

1-(4-ヒドロキシフェニルカルバモイル)-7-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.18 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

10 NMR (DMSO-d₆): δ 8.96 (bs, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11-6.99 (m, 5H), 6.60-6.55 (m, 2H), 3.80-3.00 (br, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.77-1.43 (m, 4H).

実施例 16

1-(4-アミノフェニルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

実施例 12 (2) で製造した化合物の代わりに実施例 7 (23) で製造した化合物を用いて実施例 14 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.20 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

20 NMR (CDCl₃): δ 7.36-7.23 (m, 4H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.62-6.56 (m, 2H), 5.99 (brs, 1H), 4.78-4.54 (m, 1H), 3.49 (brs, 2H), 2.96-2.56 (m, 3H), 2.11-1.70 (m, 3H), 1.49-1.25 (m, 1H).

実施例 16 (1) ~ 実施例 16 (3)

25 相当する化合物を用いて実施例 16 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 16 (1)

1- (3-アミノ-4-ヒドロキシフェニルカルバモイル)-2, 3, 4,
5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン・塩酸塩

5 TLC : Rf 0.28 (塩化メチレン : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CDCl₃+CD₃OD) : δ 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 4H), 6.94 (dd, J = 8.7 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.73-4.40 (m, 1H), 2.91-2.74 (m, 3H), 2.12-1.79 (m, 3H), 1.61-1.29 (m, 1H)。

10 実施例 16 (2)

8-アミノ-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
1H-1-ベンズアゼピン

TLC : Rf 0.56 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 7.34-7.28 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 7.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.33 (bs, 1H), 4.73-4.50 (m, 1H), 3.70 (bs, 2H), 2.85-2.50 (m, 3H), 2.07-1.67 (m, 3H), 1.45-1.20 (m, 1H)。

実施例 16 (3)

20 8-アミノ-1- (4-ヒドロキシフェニルカルバモイル)-2, 3, 4,
5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC : Rf 0.43 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃+CD₃OD) : δ 7.12-7.03 (m, 3H), 6.76-6.69 (m, 2H), 6.68-6.52 (m, 2H), 4.65-4.40 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 3H), 2.10-1.75 (m, 3H), 1.53-1.20 (m, 1H)。

25

実施例 17

1 - (4-エトキシカルボニルメチルオキシフェニルカルバモイル) - 2,
3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

実施例 14 で製造した化合物 (1.5 g) のテトラヒドロフラン-N, N-ジ
メチルホルムアミド (40 ml / 40 ml) 溶液に、室温で攪拌下炭酸カリ
ウム (7.34 mg) およびプロモ酢酸エチル (0.59 ml) を加え、混合物を 5
時間かけて 90 度まで昇温しながら攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、
水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残渣に水を加え、析出
した結晶をろ取り、水洗後乾燥して、以下の物性値を有する本発明化合物 (1.90
g) を得た。

10 TLC : Rf 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 7.36-7.25 (m, 4H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.84-6.77 (m, 2H), 6.11
(brs, 1H), 4.77-4.57 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.25 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.92-2.57 (m, 3H),
2.09-1.71 (m, 3H), 1.58-1.20 (m, 4H)。

15 実施例 18

1 - (4-カルボキシメチルオキシフェニルカルバモイル) - 2, 3, 4,
5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

実施例 17 で製造した化合物 (1.9 g) のメタノール (100 ml) 溶液に、
室温で攪拌下 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5.16 ml) を加え、混合物を終夜
20 攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え、弱酸性にして塩化メチレンで抽出
し、有機層を濃縮した。残渣を n-ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1) で洗浄
し、以下の物性値を有する本発明化合物 (1.57 g) を得た。

TLC : Rf 0.20 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 7.35-7.26 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.83-6.77 (m, 2H), 6.13
25 (brs, 1H), 4.78-4.50 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.96-2.57 (m, 3H), 2.11-1.69 (m, 3H),
1.49-1.20 (m, 1H)。

実施例 19

1- (4-メトキシカルボニルフェニルカルバモイル) -2, 3, 4, 5-
テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

- 5 アルゴン雰囲気下、トリホスゲン (198 mg) のテトラヒドロフラン (2
ml) 溶液に、0℃で攪拌下トリエチルアミン (2.5ml) および4-アミノ
安息香酸メチル (151 mg) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液を加え、
混合物を室温で10分間攪拌した。析出したトリエチルアミンの塩酸塩をろ
過により除去し、ろ液を濃縮し、黄色固体 (370 mg) を得た。これをト
10 ルエン (5ml) に溶解し、室温で攪拌下、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
-1H-1-ベンズアゼピン (98 mg) のトルエン (3ml) 溶液を加え、
混合物を120℃で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1→3：1→
2：1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (71 mg) を得た。
15 TLC：Rf 0.46 (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1) ；
NMR (CDCl₃)：δ 7.94-7.88 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 6H), 6.45 (brs, 1H), 4.77-4.63
(m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.91-2.64 (m, 3H), 2.09-1.74 (m, 3H), 1.49-1.27 (m, 1H)。

実施例 19 (1) ~ 実施例 19 (4)

- 20 相当する化合物を用いて実施例 19 で示される方法と同様に操作して、以
下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 19 (1)

- 1- (4-ベンジルオキシ-2-ニトロフェニルカルバモイル) -2, 3,
25 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
TLC：Rf 0.46 (n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1) ；

NMR (CDCl₃): δ 9.48 (bs, 1H), 8.66 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.46-7.23 (m, 10H), 5.05 (s, 2H), 4.68-4.55 (m, 1H), 2.90-2.68 (m, 3H), 2.10-1.74 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 1H)。

5 実施例 19 (2)

1 - (2-フルオロ-4-メトキシメチルオキシフェニルカルバモイル) -
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.50 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.97 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 4H), 6.78 (ddd, J = 9.0
10 Hz, 2.4 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 9.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.26 (bs, 1H), 5.09 (s, 2H),
4.8-4.6 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.9-2.6 (m, 3H), 2.1-1.7 (m, 3H), 1.5-1.2 (m, 1H)。

実施例 19 (3)

1 - (4-メトキシメチルオキシ-2-メチルフェニルカルバモイル) - 2,
15 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.38 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 4H), 6.85 (dd, J = 8.4
Hz, 3.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.89 (bs, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.75-4.55 (m,
1H), 3.44 (s, 3H), 2.95-2.60 (m, 3H), 2.10-1.70 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.50-1.20 (m,
20 1H)。

実施例 19 (4)

1 - (4-メトキシメチルオキシ-2-メチルフェニルカルバモイル) - 2,
3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

25 TLC: Rf 0.43 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.34-7.25 (m, 4H), 7.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7

Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.05 (bs, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.8-4.6 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.9-2.6 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.1-1.7 (m, 3H), 1.5-1.2 (m, 1H)。

実施例 2 0

- 5 1- (4-カルボキシフェニルカルバモイル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

実施例 1 9 で製造した化合物 (382 mg) のメタノール (20 ml) 溶液に、室温で攪拌下 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、混合物を 2 時間攪拌した。混合物へテトラヒドロフラン (10 ml) および 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を順次加え、さらに 2 日間室温で攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加えて pH 3 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣を塩化メチレン/メタノール (50/1) で洗浄し、メタノール-水 (7:1.5) から再結晶し、以下の物性値を有する本発明化合物 (189 mg) を得た。

- 15 TLC: R_f 0.46 (塩化メチレン:メタノール=9:1);
NMR (CDCl₃) 8.00-7.94 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 4H), 6.47 (brs, 1H), 4.76-4.60 (m, 1H), 2.95-2.63 (m, 3H), 2.09-1.77 (m, 3H), 1.49-1.26 (m, 1H)。

実施例 2 1

- 20 1- (4-ヒドロキシメチルフェニルカルバモイル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

実施例 1 8 で製造した化合物 (294 mg) のテトラヒドロフラン (9 ml) 溶液に室温で攪拌下水素化ホウ素リチウム (29 mg) を加え、75℃までゆっくりと加熱し、混合物を同温度で 3 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)

で精製し、さらにヘキサンで洗浄して以下の物性値を有する本発明化合物（183mg）を得た。

TLC: Rf 0.22 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.35-7.21 (m, 8H), 6.24 (brs, 1H), 4.79-4.58 (m, 1H), 4.59 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.95-2.58 (m, 3H), 2.11-1.71 (m, 3H), 1.52-1.23 (m, 1H)。

実施例 21 (1)

1-[4-(2-ヒドロキシエチルオキシ)フェニルカルバモイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

10 相当する化合物を用いて実施例 21 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.11 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.34-7.26 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 2H), 6.09 (brs, 1H), 4.80-4.56 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 2H), 2.93-2.58 (m, 3H), 2.07-1.74 (m, 3H), 2.01 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.53-1.24 (m, 1H)。

実施例 22

6-ヒドロキシ-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

20 実施例 7 (7) で製造した化合物 (250mg) の塩化メチレン (2ml) 溶液に -78℃ でトリプロモホウ素 (1.0M, 2.5ml) を加え、混合物を同温度で攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製後、n-ヘキサ-酢酸エチルから再結晶し、以下の物性値を有する本発明化合物 (23mg) を得た。

TLC: Rf 0.31 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl₃ + CD₃OD): δ 7.31-7.20 (m, 4H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.41 (bs, 1H), 4.70-4.45 (m, 1H), 3.42-3.20 (m, 1H), 2.82-2.52 (m, 1H), 2.45-2.27 (m, 1H), 2.10-1.70 (m, 3H), 1.45-1.20 (m, 1H)。

5

実施例 22 (1) ~ 実施例 22 (3)

実施例 7 (7) で製造した化合物の代わりに相当する化合物を用いて実施例 22 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

10

実施例 22 (1)

7-ヒドロキシ-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.20 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

15 NMR (CDCl₃ + CD₃OD): δ 7.29-7.20 (m, 4H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.4 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.40 (bs, 1H), 4.63-4.40 (m, 1H), 2.85-2.56 (m, 3H), 2.06-1.72 (m, 3H), 1.46-1.29 (m, 1H)。

実施例 22 (2)

20 7-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.44 (塩化メチレン:メタノール=9:1);

25 NMR (CD₃OD): δ 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.71-6.64 (m, 3H), 4.60-4.38 (m, 1H), 2.83-2.54 (m, 3H), 2.11-1.68 (m, 3H), 1.62-1.22 (m, 1H)。

実施例 22 (3)

6-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシフェニルカルバモイル)-2, 3,
4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.54 (塩化メチレン: メタノール = 9 : 1);

- 5 NMR (CD₃OD): δ 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.80 (dd, J = 7.5 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.5 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.69-6.64 (m, 2H), 4.70-4.16 (m, 1H), 2.97-2.12 (m, 3H), 2.01-1.64 (m, 3H), 1.49-1.10 (m, 1H).

実施例 23

- 10 1-(4-ジメチルアミノフェニルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

- 実施例 16 で製造した化合物 (196 mg) のアセトニトリル (5 ml) 溶液を室温で攪拌下、3.5%ホルムアルデヒド水溶液 (0.6 ml) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (130 mg) を加え、混合物を室温で 10 分間
15 攪拌した。この溶液に 2 N 塩酸をゆっくりと加えて中性にし、さらに 3 時間室温で攪拌した。反応混合物に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1 → 3 : 1 → 1 : 1) で精製し、オイルを得た。このオイルをジエチルエー
20 ル (3 ml) に溶解させ、そこへ 4 N 塩酸-酢酸エチル溶液を加え、析出した白い結晶をろ取り、目的物の塩酸塩 (120 mg) を得た。この塩酸塩に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてフリー体へと変換し、以下の物性値を有する本発明化合物 (68 mg) を得た。

TLC: Rf 0.55 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);

- 25 NMR (CDCl₃): δ 7.33-7.24 (m, 4H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.69-6.63 (m, 2H), 6.00 (brs, 1H), 4.81-4.49 (m, 1H), 3.03-2.58 (m, 9H), 2.11-1.74 (m, 3H), 1.56-1.23 (m,

1H)。

実施例 2 4

- 1- [4- (2-ニトロフェニルスルホニルアミノ) フェニルカルバモイル]
5 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

実施例 1 6 で製造した化合物 (1 6 9 m g) のテトラヒドロフラン (1 m l) 溶液にトリエチルアミン (0.2 m l) および 2-ニトロスルホニルクロリド (4 4 1 m g) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2→1:1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (2 3 7 m g) を得た。

- T L C : R f 0.38 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;
15 NMR (CDCl₃): δ 7.83 (dd, J=7.8 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=7.8 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dt, J=1.5 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.54 (dt, J=7.8 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.35-7.16 (m, 6H), 7.14 (bs, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.21 (bs, 1H), 4.74-4.53 (m, 1H), 2.90-2.55 (m, 3H), 2.07-1.73 (m, 3H), 1.48-1.20 (m, 1H)。

20 実施例 2 5

1- [4- (N-メチル-N-2-ニトロフェニルスルホニルアミノ) フェニルカルバモイル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

- 実施例 2 4 で製造した化合物 (2 3 0 m g) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 m l) 溶液に炭酸カリウム (8 2 m g) およびヨウ化メチル (3 7 μ l) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸

エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：2→1：1）で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物（231mg）を得た。

- 5 T L C : R f 0.40 (*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.68-7.61 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 6H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.29 (bs, 1H), 4.73-4.58 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.90-2.60 (m, 3H), 2.10-1.73 (m, 3H), 1.50-1.20 (m, 1H)。

10 実施例 26

1- (4-メチルアミノフェニルカルバモイル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

- 15 実施例 25 で製造した化合物（211mg）の N, N-ジメチルホルムアミド（2ml）溶液に 2-メルカプト酢酸（61μl）および水酸化リチウム・1水和物（74mg）を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣を *n*-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、以下の物性値を有する本発明化合物（83mg）を得た。

- 20 T L C : R f 0.33 (*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.33-7.24 (m, 4H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.55-6.49 (m, 2H), 5.98 (bs, 1H), 4.78-4.55 (m, 1H), 3.65-3.42 (m, 1H), 2.93-2.50 (m, 6H), 2.12-1.73 (m, 3H), 1.50-1.20 (m, 1H)。

25 実施例 27

実施例 12 (7) で製造した化合物（629mg）のトルエン（5ml）

溶液にアニソール (1.8m l) およびメタンスルホニクロライド (1.1m l) を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2) で精製後、n-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、以下の物性値を有する本発明化合物 (実施例27(a):295mg、実施例27(b):87mg) を得た。

実施例27(a)

- 4-(4-ヒドロキシフェニルカルバモイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チエノ[2,3-f]アゼピン
 T L C : R f 0.38 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);
 NMR (CDCl₃): δ 7.14-7.04 (m, 3H), 6.97 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.72-6.65 (m, 2H), 6.35 (bs, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.00-3.35 (b, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 2H)。

実施例27(b)

- 4-(3-ベンジル-4-ヒドロキシフェニルカルバモイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チエノ[2,3-f]アゼピン
 T L C : R f 0.58 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);
 NMR (CDCl₃): δ 7.30-7.10 (m, 5H), 7.10-7.02 (m, 3H), 6.96 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.32 (bs, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.0-3.4 (b, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.88-2.80 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 2H)。

実施例27(1)

1-(4-ヒドロキシ-2-ニトロフェニルカルバモイル)-2,3,4,

5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

実施例 12 (7) で製造した化合物の代わりに相当する化合物を用いて実施例 27 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 T L C : R f 0.37 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 9.18 (bs, 1H), 8.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 3.0 Hz, 1H),
 7.38-7.28 (m, 4H), 7.09 (dd, J = 9.3 Hz, 3.0 Hz, 1H), 6.70-6.58 (m, 1H), 4.67-4.52 (m,
 1H), 2.93-2.67 (m, 3H), 2.10-1.85 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 1H)。

10 実施例 28 (1) ~ 実施例 28 (15)

相当する化合物を用いて、実施例 12 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 28 (1)

- 15 N- (4-メトキシメトキシフェニル) -7-メチル-2, 3, 4, 5-テ
 トラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
 T L C : R f 0.24 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.23-7.06 (m, 5H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.10 (s, 2H),
 4.76-4.57 (br, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.92-2.52 (br, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.10-1.70 (br, 3H),
 20 1.50-1.21 (br, 1H)。

実施例 28 (2)

- N- (4-ベンジルオキシフェニル) -5- (t-ブチルジメチルシリルオ
 キシ) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-
 25 カルボキシアミド
 T L C : R f 0.43 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) 。

実施例 28 (3)

N-(4-ベンジルオキシフェニル)-8-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

5 TLC: Rf 0.25 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 7.44-7.25 (m, 6H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.07-6.95 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.04 (brs, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.90-4.29 (m, 1H), 2.97-2.41 (m, 3H), 2.19-1.70 (m, 3H), 1.65-1.19 (m, 1H)。

10 実施例 28 (4)

N-(4-ベンジルオキシフェニル)-9-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.30 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

15 NMR(CDCl₃): δ 7.42-7.27 (m, 5H), 7.21-7.12 (m, 5H), 6.88-6.83 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.65 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.35 (m, 1H)。

実施例 28 (5)

N-(4-ベンジルオキシフェニル)-6-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

20 TLC: Rf 0.28 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 7.42-7.27 (m, 5H), 7.23-7.12 (m, 5H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.61 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 1H), 2.76-2.56 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.30 (m, 1H)。

25

実施例 28 (6)

7-ニトロ-N-(4-メトキシメトキシフェニル)-2,3,4,5-テ
トラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.45 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J
5 = 8.1 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 5.95 (brs, 1H), 5.12 (s, 2H),
3.45 (s, 3H), 2.96-2.89 (m, 3H), 1.99-1.80 (m, 4H)。

実施例 28 (7)

7-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-2,3,4,

10 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.18 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.37 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 2.73 (m, 3H), 4.64 (d, J = 15.11 Hz,
1H), 5.01 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.87 (m, 4H), 7.20 (m, 3H), 7.36 (m,
10H)。

15

実施例 28 (8)

7-ベンジルオキシ-N-(2-メトキシ-4-メトキシメトキシフェニル)
-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボ
キシアミド

20 TLC: Rf 0.23 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.39 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 2.75 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.57 (s,
3H), 4.64 (d, J = 12.36 Hz, 1H), 5.10 (s, 4H), 6.48 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 6.61 (dd, J =
8.79, 2.75 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 8.65, 2.88 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.75 Hz,
1H), 7.21 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.41 (m, 5H), 8.05 (d, J = 8.79 Hz, 1H)。

25

実施例 28 (9)

N- (4-ベンジルオキシフェニル) -5- (t-ブチルジメチルシリルオキシ) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.43 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 5 NMR(CDCl₃): δ 7.78-7.70 (m, 1H), 7.46-7.25 (m, 8H), 7.22-7.11 (m, 2H), 6.91-6.82 (m, 2H), 6.06 (brs, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.62-4.50 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.16-1.98 (m, 2H), 1.74-1.47 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

実施例 28 (10)

- 10 N- (4-ベンジルオキシフェニル) -7-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- NMR(CDCl₃): δ 1.36 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 2.72 (m, 3H), 4.67 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.96 (td, J = 8.24, 3.02 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.93, 2.88 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.34 (m, 6H)。

実施例 28 (11)

N- (4-メトキシメトキシフェニル) -5-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

- 20 TLC: Rf 0.36 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) 。

実施例 28 (12)

N- (4-ベンジルオキシフェニル) -6-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

- 25 TLC: Rf 0.35 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.34 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 2.85 (m, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.27 (s,

1H), 7.30 (m, 5H), 8.00 (m, 2H)。

実施例 28 (13)

7-ベンジルオキシ-N-(3-フルオロ-4-メトキシメトキシフェニル)
5 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボ
キシアミド

TLC: Rf 0.38 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.36 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 2.72 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.63 (d, J
= 13.46 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.86 (dd, J =
10 8.52, 2.75 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 3.02 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.93 Hz, 1H), 7.18 (d, J =
8.52 Hz, 1H), 7.38 (m, 6H)。

実施例 28 (14)

N-(2-クロロピリジン-5-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
15 1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.15 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.39 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 2.77 (m, 3H), 4.67 (m, 1H), 6.05 (s,
1H), 6.74 (d, J = 9.07 Hz, 1H), 7.32 (m, 7H), 7.42 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 8.93, 2.88
Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.20 Hz, 1H)。

20

実施例 28 (15)

N-(4-ベンジルオキシフェニル)-2, 3-ジヒドロスピロ [1-ベン
ズアゼピン-4, 2'-[1, 3] ジオキソラン]-1 (5H)-カルボキ
シアミド

25 TLC: Rf 0.35 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.82 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 3.04 (m, 3H), 3.94 (m, 4H), 4.59 (m,

1H), 5.02 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.87 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.35 (m, 9H)。

実施例 29 (1) ~ 実施例 29 (26)

- 相当する化合物を用いて実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下
5 の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 29 (1)

N-フェニル-6-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベン
ンズアゼピン-1-カルボキシアミド

- 10 T L C : R f 0.46 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;
NMR(CDCl₃) : δ 7.32-7.11 (m, 7H), 6.97 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.63 (d, J = 14.1
Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 14.1, 6.0 Hz, 1H), 2.77-2.56 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.09-1.95
(m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.30 (m, 1H)。

15 実施例 29 (2)

7-フルオロ-N-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベ
ンズアゼピン-1-カルボキシアミド

- T L C : R f 0.32 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;
NMR(CDCl₃) : δ 1.40 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 2.72 (m, 3H), 4.66 (s, 1H), 6.15 (s,
20 1H), 7.00 (m, 3H), 7.28 (m, 5H)。

実施例 29 (3)

6-フルオロ-N-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベ
ンズアゼピン-1-カルボキシアミド

- 25 T L C : R f 0.41 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;
NMR(CDCl₃) : δ 1.34 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 2.59 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 4.70 (m,

1H), 6.22 (s, 1H), 7.04 (m, 3H), 7.27 (m, 5H)。

実施例 29 (4)

7-ニトロ-N-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベン
5 ズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.42 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.75 (s, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 6.07 (s,
1H), 7.04 (m, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.49 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.52, 2.75
Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.47 Hz, 1H)。

10

実施例 29 (5)

8-フルオロ-N-(4-フルオロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒ
ドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d₆): δ 1.58 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 3.50 (m, 2H),
4.22 (d, J = 5.77 Hz, 2H), 6.07 (m, 1H), 6.99 (m, 4H), 7.27 (m, 3H)。

実施例 29 (6)

N-ベンジル-8-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-
20 ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.74 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆): δ 1.59 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 3.52 (m, 2H),
4.26 (d, J = 5.77 Hz, 2H), 6.06 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.24 (m, 6H)。

25 実施例 29 (7)

N-ベンジル-7-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-

ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆): δ 1.58 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 3.48 (m, 2H),
4.22 (d, J = 6.04 Hz, 2H), 5.90 (m, 1H), 6.99 (td, J = 8.52, 3.02 Hz, 1H), 7.09 (dd, J =
9.48, 3.16 Hz, 1H), 7.24 (m, 6H)。

実施例 29 (8)

7-フルオロ-N-(4-フルオロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒ
ドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

10 TLC: Rf 0.23 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆): δ 1.61 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 3.47 (m, 2H),
4.19 (d, J = 6.32 Hz, 2H), 5.96 (m, 1H), 7.11 (m, 7H)。

実施例 29 (9)

15 N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒ
ドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.33 (塩化メチレン: メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.25 (m, 3H), 2.04 (m, 7H), 2.69 (m, 5H), 3.43 (s, 2H), 3.68 (m,
1H), 4.08 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 7.21 (m, 9H)。

20

実施例 29 (10)

7-フルオロ-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2, 3, 4,
5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.61 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

25 NMR (CDCl₃): δ 1.44 (m, 1H), 1.98 (m, 3H), 2.76 (m, 3H), 4.64 (m, 1H), 6.32
(m, 1H), 7.00 (td, J = 8.24, 3.02 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.93, 2.88 Hz, 1H), 7.27 (dd, J

= 8.52, 5.22 Hz, 1H), 7.45 (m, 4H)。

実施例 29 (11)

7-フルオロ-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2, 3,
 5-4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
 T L C : R f 0.73 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 NMR (CDCl₃): δ 1.40 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 2.73 (m, 3H), 4.64 (m, 1H), 6.18 (s,
 1H), 6.99 (td, J = 8.24, 3.02 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.79, 3.02 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H),
 7.27 (dd, J = 8.93, 4.81 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H)。

10

実施例 29 (12)

N-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-7-フルオロ-2, 3, 4,
 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
 T L C : R f 0.55 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 15 NMR (CDCl₃): δ 1.39 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 2.78 (m, 3H), 4.64 (m, 1H), 6.14
 (m, 1H), 6.41 (t, J = 74.31 Hz, 1H), 7.01 (m, 4H), 7.28 (m, 3H)。

実施例 29 (13)

N-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-7-フルオロ-2, 3, 4, 5
 20 -テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
 T L C : R f 0.50 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (CDCl₃): δ 1.45 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 2.83 (m, 3H), 2.87 (s, 6H), 4.66 (m,
 1H), 5.93 (m, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.96 (td, J = 8.24, 3.02 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.79,
 3.02 Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 8.52, 5.22 Hz, 1H)。

25

実施例 29 (14)

9-ブロモ-7-メチル-N-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.49 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 7.38 (m, 1H), 7.33-7.20 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.01
5 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.13-1.97 (m,
2H), 1.78 (m, 1H), 1.32 (m, 1H)。

実施例 29 (15)

7-メチル-N-(4-ニトロフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
10 1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.35 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.39 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.76 (m, 3H), 4.66 (d, J
= 13.46 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 8.11 (m, 2H)。

15 実施例 29 (16)

7-メトキシ-N-(4-ニトロフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.19 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.39 (m, 1H), 1.94 (m, 3H), 2.74 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.64 (m,
20 1H), 6.63 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.87 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.24 Hz, 1H),
7.47 (m, 2H), 8.12 (m, 2H)。

実施例 29 (17)

7-ベンジルオキシ-N-(4-ニトロフェニル)-2, 3, 4, 5-テト
25 ラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.49 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 1.39 (m, 1H), 1.94 (m, 3H), 2.74 (m, 3H), 4.64 (d, J = 13.46 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 8.52, 3.02 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.02 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.41 (m, 7H), 8.12 (m, 2H)。

5 実施例 29 (18)

N-ベンジル-7-ベンジルオキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC : Rf 0.39 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

10 NMR(CDCl₃) : δ 1.26 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.70 (m, 3H), 4.39 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.78 (dd, J = 8.65, 2.88 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.32 (m, 10H)。

実施例 29 (19)

7-ベンジルオキシ-N-(4-フルオロベンジル)-2, 3, 4, 5-テ
15 トラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC : Rf 0.44 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

20 NMR(CDCl₃) : δ 1.30 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.59 (m, 3H), 4.34 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.78 (dd, J = 8.52, 3.02 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 7.16 (m, 10H)。

実施例 29 (20)

N-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
-1-カルボチオアミド

TLC : Rf 0.46 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

25 NMR(CDCl₃) : δ 1.41 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.28 (m, 9H)。

実施例 29 (21)

N-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボチオアミド

5 TLC: Rf 0.38 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.38 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 3.05 (d, J = 4.58 Hz, 3H), 5.35 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.28 (m, 3H)。

10 実施例 29 (22)

N-(4-クロロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボチオアミド

TLC: Rf 0.53 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

15 NMR(CDCl₃): δ 1.40 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 4.81 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 7.23 (m, 8H)。

実施例 29 (23)

N-(4-メトキシベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボチオアミド

20 TLC: Rf 0.36 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.40 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.76 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 7.21 (m, 6H)。

25 実施例 29 (24)

N-(2-ベンジルオキシピリジン-5-イル)-2, 3, 4, 5-テトラ

ヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.16 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.39 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 2.77 (m, 3H), 4.67 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.74 (d, J = 9.07 Hz, 1H), 7.32 (m, 7H), 7.42 (m, 2H), 7.77 (dd, J =

5 8.93, 2.88 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.20 Hz, 1H)。

実施例 29 (25)

4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イルカルボニルアミノメチル) フェノキシ酢酸 メチルエステル

10 TLC: Rf 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.63 (s, 1H), 1.97 (m, 3H), 2.64 (m, 4H), 3.78 (m, 3H), 4.34 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 6.82 (m, 2H), 7.20 (m, 6H)。

実施例 29 (26)

15 N-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-5-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.34 (メタノール: 酢酸エチル = 1 : 9) 。

20 実施例 30

7-メトキシ-N-(4-メチルアミノフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

相当する化合物を用いて、実施例 24→実施例 25→実施例 26 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

25 TLC: Rf 0.15 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 6.83 (d, J = 3.0 Hz,

1H), 6.77 (dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.55-6.49 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70-3.35 (br, 1H), 2.87-2.59 (m, 6H), 2.10-1.70 (br, 3H), 1.35 (m, 1H)。

実施例 3 1 (1) ~ 実施例 3 1 (2)

- 5 実施例 1 2 (5) で製造した化合物の代わりに相当する化合物を用いて実施例 1 5 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 3 1 (1)

- 10 N-(4-ヒドロキシフェニル)-7-ニトロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
TLC: Rf 0.30 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;
NMR (DMSO-d₆): δ 1.67 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 6.61 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 8.65, 2.88 Hz, 1H),
15 8.23 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H)。

実施例 3 1 (2)

- N-(4-ヒドロキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
20 TLC: Rf 0.35 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;
NMR (CD₃OD): δ 2.63 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 6.03 (dt, J = 12.09, 4.12 Hz, 1H), 6.48 (dt, J = 12.29, 2.09 Hz, 1H), 6.67 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 7.31 (m, 4H)。

参考例 2 1

- 25 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボニルクロライド

- トリホスゲン (5.93 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、氷冷下で 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン (5.89 g) およびピリジン (9.7 ml) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液を滴下し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を n-ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1 の混合溶媒により再結晶し、以下の物性値を有する標題化合物 (6.77 g) を得た。
- TLC : Rf (n-ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1) ;
- NMR(CDCl₃) : δ 1.40 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.83 (m, 3H), 4.46 (m, 1H), 7.26 (m, 4H)。

実施例 3 2

- N-(4-フルオロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
- 15 参考例 2 1 で製造した化合物 (108 mg) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に 4-フルオロベンジルアミン (196 mg) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (152 mg) を得た。
- 20 TLC : Rf 0.29 (n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) ;
- NMR (CDCl₃) : δ 7.28-7.15 (m, 6H), 7.01-6.93 (m, 2H), 4.78-4.50 (br, 2H), 4.34 (bs, 2H), 2.85-2.50 (br, 3H), 2.10-1.70 (br, 3H), 1.50-1.15 (br, 1H)。

- 25 実施例 3 2 (1) ~ 実施例 3 2 (162)

相当する化合物を用いて実施例 3 2 で示される方法と同様に操作して、以

下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 3 2 (1)

N-(4-メトキシベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1

5-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.23 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.25-7.12 (m, 6H), 6.84-6.79 (m, 2H), 4.80-4.52 (br, 2H), 4.32 (bs, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.90-2.55 (br, 3H), 2.15-1.70 (br, 3H), 1.50-1.20 (br, 1H)。

10 実施例 3 2 (2)

N-[2-[エチル(3-メチルフェニル)アミノ]エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.41 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃): δ 7.25-7.04 (m, 5H), 6.50-6.46 (m, 3H), 4.75-4.40 (br, 2H), 3.35-3.24 (m, 6H), 2.80-2.50 (br, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.10-1.70 (br, 3H), 1.46-1.20 (br, 1H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 3 2 (3)

N-シクロヘプチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズア

20 ゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.32 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.28-7.16 (m, 4H), 4.85-4.35 (br, 1H), 4.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.84-2.40 (br, 3H), 2.10-1.70 (br, 5H), 1.56-1.26 (m, 11H)。

25 実施例 3 2 (4)

N-シクロオクチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズア

ゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.35 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.28-7.15 (m, 4H), 4.80-4.40 (br, 1H), 4.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.85-2.40 (br, 3H), 2.06-1.68 (br, 6H), 1.60-1.24 (br, 12H).

5

実施例 3 2 (5)

N-(4-tert-ブチルベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.45 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

10 NMR (CDCl₃): δ 7.33-7.29 (m, 2H), 7.25-7.12 (m, 6H), 4.80-4.50 (br, 2H), 4.37 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.90-2.50 (br, 3H), 2.15-1.70 (br, 3H), 1.36-1.22 (m, 10H).

実施例 3 2 (6)

N-(4-ヒドロキシブチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

15

TLC: Rf 0.47 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.28-7.17 (m, 4H), 4.90-4.20 (br, 2H), 3.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.34-3.04 (br, 2H), 2.86-2.40 (br, 3H), 2.18-1.66 (br, 4H), 1.58-1.28 (m, 5H).

20 実施例 3 2 (7)

N-(2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.38 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

25 NMR (CDCl₃): δ 8.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.85-4.50 (br, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.00-2.50 (br, 3H), 2.20-1.70 (br, 3H), 1.54-1.24 (br, 1H).

実施例 3 2 (8)

N- [2- [エチル (3-メチルフェニル) アミノ] エチル] -8-フルオ
 ロー-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カル
 5 ボキシアミド

TLC: Rf 0.69 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆): δ 1.06 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 2.22
 (s, 3H), 2.64 (m, 2H), 3.24 (m, 6H), 3.48 (m, 2H), 5.57 (m, 1H), 6.39 (d, J = 7.42 Hz,
 1H), 6.53 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 8.24, 6.59 Hz, 1H)。

10

実施例 3 2 (9)

N- [2- [エチル (フェニル) アミノ] エチル] -2, 3, 4, 5-テト
 ラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.34 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃): δ 1.07 (t, J = 7.14 Hz, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.89 (m, 3H), 2.68 (m,
 3H), 3.31 (m, 6H), 4.53 (m, 2H), 6.65 (m, 3H), 7.16 (m, 6H)。

実施例 3 2 (10)

N- (2-アニリノエチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-
 20 ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.18 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.33 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 2.67 (m, 3H), 3.19 (t, J = 5.77 Hz,
 2H), 3.40 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.53 (m, 2H), 6.62 (m, 3H), 7.17 (m, 6H)。

25 実施例 3 2 (11)

N- [3- [メチル (フェニル) アミノ] プロピル] -2, 3, 4, 5-テ

トラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.19 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.32 (m, 1H), 1.71 (m, 5H), 2.74 (m, 6H), 3.25 (m, 4H), 4.46 (m, 2H), 6.64 (m, 3H), 7.19 (m, 6H)。

5

実施例32 (12)

N-[2-(ベンジルアミノ)エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.51 (塩化メチレン: メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (CDCl₃): δ 1.33 (m, 1H), 1.94 (m, 3H), 2.68 (m, 5H), 3.30 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 4.72 (m, 2H), 7.24 (m, 9H)。

実施例32 (13)

N-[2-[メチル(フェニル)アミノ]エチル]-2, 3, 4, 5-テト

15 ラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.48 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.32 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 2.68 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.41 (m, 4H), 4.47 (m, 2H), 6.67 (m, 3H), 7.14 (m, 6H)。

20 実施例32 (14)

N-[2-(3-メチルフェニルアミノ)エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.42 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

25 NMR (CDCl₃): δ 1.34 (m, 1H), 1.89 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.18 (t, J = 5.63 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 4.52 (m, 2H), 6.45 (m, 3H), 7.14 (m, 5H)。

実施例 3 2 (1 5)

N- { 2- [エチル (3-メチルフェニル) アミノ] エチル } -7-フルオ
ロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カル
ボキシアミド

- 5 T L C : R f 0.47 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 1.06 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 2.28 (s,
3H), 2.63 (m, 3H), 3.28 (q, J = 6.87 Hz, 2H), 3.37 (m, 4H), 4.49 (m, 2H), 6.48 (m,
3H), 6.80 (td, J = 8.38, 3.02 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.93, 2.88 Hz, 1H), 6.98 (dd, J =
8.52, 5.22 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.97 Hz, 1H)。

10

実施例 3 2 (1 6)

7-フルオロ-N- (5-ヒドロキシベンチル) -2, 3, 4, 5-テトラ
ヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

T L C : R f 0.44 (酢酸エチル) ;

- 15 NMR (CDCl₃) : δ 1.40 (m, 8H), 1.80 (m, 3H), 2.69 (m, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.62 (t,
J = 6.46 Hz, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 6.91 (td, J = 8.24, 3.02 Hz, 1H), 6.98
(dd, J = 8.93, 2.88 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.52, 5.22 Hz, 1H)。

実施例 3 2 (1 7)

- 20 1- (4-フェニルピペラジン-1-イルカルボニル) -2, 3, 4, 5-
テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

T L C : R f 0.39 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.73 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.93 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 3.69 (s,
2H), 6.83 (m, 3H), 7.14 (m, 6H)。

25

実施例 3 2 (1 8)

N- { 3- [エチル (フェニル) アミノ] プロピル } - 2, 3, 4, 5-テ
トラヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

フリー体:

TLC: Rf 0.33 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

5 NMR (CDCl₃): δ 1.08 (t, J = 7.14 Hz, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 2.66 (m, 3H), 3.24 (m, 6H), 4.35 (t, J = 5.22 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 6.61 (m, 3H), 7.20 (m, 6H)。

塩酸塩:

TLC: Rf 0.42 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.25 (m, 3H), 1.81 (m, 6H), 2.69 (m, 3H), 3.63 (m, 6H), 4.66 (m,

10 2H), 7.27 (m, 4H), 7.51 (m, 3H), 7.71 (m, 2H)。

実施例 3 2 (19)

N- (3-フェニルアミノプロピル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1
H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

15 TLC: Rf 0.43 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.31 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 2.65 (m, 3H), 3.13 (t, J = 6.59 Hz, 2H), 3.27 (m, 2H), 4.03 (s, 1H), 4.38 (t, J = 5.49 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 6.57 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 7.20 (m, 6H)。

20 実施例 3 2 (20)

N-フェニル-1- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-1-ベンズア
ゼピン-1-イルカルボニル) ピペリジン-4-アミン

TLC: Rf 0.46 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.12 (m, 2H), 1.75 (m, 6H), 2.71 (m, 4H), 3.31 (m, 2H), 3.61

25 (m, 4H), 6.52 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 7.11 (m, 6H)。

実施例 3 2 (2 1)

4- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イ
ルカルボニルアミノメチル) 安息香酸

TLC: Rf 0.63 (酢酸エチル) ;

- 5 NMR (DMSO-d₆): δ 1.62 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 3.50 (m, 2H),
4.29 (d, J = 6.04 Hz, 2H), 5.82 (m, 1H), 7.23 (m, 6H), 7.86 (m, 2H)。

実施例 3 2 (2 2)

- N- (2-フェノキシエチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-
10 -ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.16 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.30 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 2.63 (m, 3H), 3.56 (m, 2H), 4.00 (t,
J = 5.08 Hz, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.76 (t, J = 5.36 Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.94 (m, 1H),
7.21 (m, 6H)。

15

実施例 3 2 (2 3)

N- (3-フェニルプロピル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-
-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.24 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 20 NMR (CDCl₃): δ 1.35 (m, 1H), 1.75 (m, 5H), 2.59 (m, 5H), 3.18 (m, 2H), 4.24 (t,
J = 5.36 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 7.19 (m, 9H)。

実施例 3 2 (2 4)

- N- (4-フェニルブチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-
25 -ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.26 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.49 (m, 5H), 1.86 (m, 3H), 2.61 (m, 5H), 3.18 (m, 2H), 4.21 (t, J = 5.49 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 7.20 (m, 9H)。

実施例 3 2 (2 5)

- 5 N- (3-フェノキシプロピル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-
1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.28 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.38 (m, 1H), 1.87 (m, 5H), 2.65 (m, 3H), 3.39 (m, 2H), 3.95 (t, J = 6.04 Hz, 2H), 4.61 (m, 2H), 6.69 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.21 (m, 6H)。

10

実施例 3 2 (2 6)

N- (2-ベンジルオキシエチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-
-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.26 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl₃): δ 1.36 (m, 1H), 1.89 (m, 3H), 2.68 (m, 3H), 3.47 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 4.65 (m, 2H), 7.23 (m, 9H)。

実施例 3 2 (2 7)

- N- [2- [エチル (フェニル) アミノ] エチル] -5, 6, 7, 8-テト
20 ラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-9-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.26 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- NMR (CDCl₃): δ 1.11 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.41 (m, 6H), 3.70 (s, 2H), 6.66 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 7.55, 4.81 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 7.55, 1.79 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 4.81, 1.79 Hz, 1H)。
- 25

実施例 3 2 (2 8)

N- [3- [エチル (フェニル) アミノ] プロピル] -5, 6, 7, 8-テ
トラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-9-カルボキシアミド
T L C : R f 0.23 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl₃): δ 1.10 (t, J = 7.14 Hz, 3H), 1.82 (m, 6H), 2.77 (m, 2H), 3.30 (m, 6H), 3.70 (s, 2H), 6.62 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.57 (dd, J = 7.42, 1.92 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 4.67, 1.92 Hz, 1H)。

実施例 3 2 (2 9)

- 10 N- (cis-4-アニリノシクロヘキシル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

T L C : R f 0.26 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- NMR (CDCl₃): δ 1.38 (m, 5H), 1.73 (m, 7H), 2.70 (m, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 4.24 (d, J = 7.97 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 6.54 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 7.20 (m, 6H)。

実施例 3 2 (3 0)

N- (trans-4-アニリノシクロヘキシル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

- 20 T L C : R f 0.18 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.17 (m, 5H), 1.99 (m, 7H), 2.65 (m, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.68 (m, 1H), 4.06 (d, J = 7.97 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 6.53 (d, J = 7.42 Hz, 2H), 6.65 (t, J = 7.28 Hz, 1H), 7.20 (m, 6H)。

- 25 実施例 3 2 (3 1)

N- {3- [エチル (4-フルオロフェニル) アミノ] プロピル} -2, 3,

4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.44 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.03 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.93 (m, 3H), 2.70 (m, 3H), 3.21 (m, 6H), 4.40 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 7.21 (m, 4H)。

実施例 32 (32)

N-(3-フェニルペンチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

10 TLC: Rf 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 0.73 (t, J = 7.42 Hz, 3H), 1.52 (m, 4H), 1.85 (m, 4H), 2.34 (m, 1H), 2.63 (m, 3H), 3.01 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 7.01 (d, J = 6.87 Hz, 2H), 7.19 (m, 7H)。

15 実施例 32 (33)

N-[3-[エチル(3-フルオロフェニル)アミノ]プロピル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.72 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

20 NMR (CDCl₃): δ 1.09 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.71 (m, 5H), 2.71 (m, 3H), 3.24 (m, 6H), 4.32 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 6.28 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 7.23 (m, 4H)。

実施例 32 (34)

N-[3-[エチル(2-フルオロフェニル)アミノ]プロピル]-2, 3,

25 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.55 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J = 7.14 Hz, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.86 (m, 3H), 2.71 (m, 3H), 3.07 (m, 4H), 3.22 (q, J = 6.41 Hz, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 6.90 (m, 4H), 7.21 (m, 4H)。

5 実施例 3 2 (3 5)

N- [3- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-1-イル) プロピル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.23 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl₃): δ 1.32 (s, 1H), 1.81 (m, 5H), 2.74 (m, 5H), 3.01 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 4.59 (m, 2H), 6.32 (d, J = 7.69 Hz, 1H), 6.63 (t, J = 7.28 Hz, 1H), 7.11 (m, 6H)。

実施例 3 2 (3 6)

N- [3- [イソプロピル (フェニル) アミノ] プロピル] -2, 3, 4,

- 15 5-テトラヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.30 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.09 (d, J = 6.59 Hz, 6H), 1.31 (s, 1H), 1.69 (m, 5H), 2.60 (m, 3H), 3.09 (m, 2H), 3.25 (q, J = 6.59 Hz, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.37 (t, J = 5.49 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 6.66 (m, 3H), 7.21 (m, 6H)。

20

実施例 3 2 (3 7)

N- [2- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-1-イル) エチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

- 25 TLC: Rf 0.25 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.31 (s, 1H), 1.85 (m, 3H), 2.58 (m, 3H), 2.87 (t, J = 8.38 Hz,

2H), 3.13 (t, $J = 6.04$ Hz, 2H), 3.31 (m, 4H), 4.58 (m, 2H), 6.42 (d, $J = 7.69$ Hz, 1H), 6.62 (m, 1H), 7.11 (m, 6H)。

実施例 3 2 (3 8)

- 5 N- (3-ジフェニルアミノプロピル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
1 H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.37 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.32 (s, 1H), 1.80 (m, 5H), 2.60 (m, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.27 (t, $J = 5.49$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 6.90 (m, 6H), 7.20 (m, 8H)。

10

実施例 3 2 (3 9)

N- (1-フェニルピペリジン-4-イル) -2, 3, 4, 5-テトラヒ
ロ-1 H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.27 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl₃): δ 1.34 (m, 3H), 1.91 (m, 5H), 2.80 (m, 5H), 3.50 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 7.97$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 6.81 (t, $J = 7.28$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.97$ Hz, 2H), 7.21 (m, 6H)。

実施例 3 2 (4 0)

- 20 N- (1-フェニルピペリジン-4-イルメチル) -2, 3, 4, 5-テ
ラヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.34 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.27 (m, 3H), 1.63 (m, 6H), 2.67 (m, 5H), 3.09 (m, 2H), 3.66 (d, $J = 12.36$ Hz, 2H), 4.35 (t, $J = 5.63$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 6.81 (t, $J = 7.28$ Hz, 1H),

- 25 6.91 (d, $J = 7.69$ Hz, 2H), 7.24 (m, 6H)。

実施例 3 2 (4 1)

N- [エチル (4-フルオロフェニル) アミノカルボニルメチル] - 2, 3,
4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1);

- 5 NMR (CDCl₃): δ 1.07 (t, J=7.14 Hz, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 2.70 (m, 3H), 3.65 (m, 4H), 4.55 (m, 1H), 5.10 (t, J=4.40 Hz, 1H), 7.21 (m, 8H).

実施例 3 2 (4 2)

N- {2- [エチル (4-フルオロフェニル) アミノ] エチル} - 2, 3,
10 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
TLC: Rf 0.31 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 1.03 (t, J=7.00 Hz, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.89 (m, 3H), 2.68 (m, 3H), 3.24 (m, 6H), 4.59 (m, 2H), 6.61 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 7.18 (m, 4H).

15 実施例 3 2 (4 3)

N- (1-フェニルピロリジン-3-イル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
TLC: Rf 0.45 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

- 20 NMR (CDCl₃): δ 1.32 (s, 1H), 1.89 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 2.64 (m, 3H), 2.99 (s, 1H), 3.25 (t, J=7.00 Hz, 2H), 3.58 (dd, J=9.61, 6.59 Hz, 1H), 4.38 (d, J=7.14 Hz, 1H), 4.54 (m, 2H), 6.51 (d, J=7.97 Hz, 2H), 6.67 (t, J=7.28 Hz, 1H), 7.22 (m, 6H).

実施例 3 2 (4 4)

N- [エチル (3-フルオロフェニル) アミノカルボニルメチル] - 2, 3,
25 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
TLC: Rf 0.44 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.08 (t, J=7.14 Hz, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 2.71 (m, 3H), 3.64 (m, 4H), 4.53 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.40 (m, 1H)。

5 実施例 3 2 (4 5)

N-〔2-〔エチル(3-フルオロフェニル)アミノ〕エチル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
TLC: Rf 0.44 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.08 (t, J=7.14 Hz, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 2.63 (m, 3H), 3.30 (m, 6H), 4.43 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 6.32 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 7.16 (m, 5H)。

実施例 3 2 (4 6)

N-〔イソプロピル(フェニル)アミノカルボニルメチル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
TLC: Rf 0.49 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) ;
NMR (CDCl₃): δ 1.02 (d, J=6.87 Hz, 6H), 1.37 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 2.67 (m, 3H), 3.54 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 5.17 (t, J=4.26 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.41 (m, 3H)。

実施例 3 2 (4 7)

N-〔ベンジル(フェニル)アミノカルボニルメチル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
TLC: Rf 0.45 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) ;
NMR (CDCl₃): δ 1.26 (m, 1H), 2.04 (m, 3H), 2.74 (m, 3H), 3.69 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 5.15 (t, J=4.81 Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.28 (m,

10H)。

実施例 32 (48)

- N-[2-[イソプロピル(フェニル)アミノ]エチル]-2,3,4,5-
 5 テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
 T L C : R f 0.39 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 1.07 (d, J = 6.59 Hz, 6H), 1.34 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 2.64 (m,
 3H), 3.24 (m, 4H), 3.87 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 6.75 (m, 3H), 7.21 (m, 6H)。

10 実施例 32 (49)

- N-[2-[ベンジル(フェニル)アミノ]エチル]-2,3,4,5-テ
 トラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
 T L C : R f 0.38 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 1.32 (m, 1H), 1.89 (m, 3H), 2.62 (m, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.53 (t,
 15 J = 6.46 Hz, 2H), 4.46 (m, 3H), 4.62 (m, 1H), 6.69 (m, 3H), 7.16 (m, 11H)。

実施例 32 (50)

- N-[エチル(2-フルオロフェニル)アミノカルボニルメチル]-2,3,
 4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
 20 T L C : R f 0.42 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 1.01 (t, J = 7.14 Hz, 3H), 1.58 (s, 2H), 1.69 (m, 2H), 2.71
 (m, 2H), 3.58 (m, 6H), 5.22 (m, 1H), 7.33 (m, 8H)。

実施例 32 (51)

- 25 N-{2-[エチル(2-フルオロフェニル)アミノ]エチル}-2,3,
 4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

T L C : R f 0.69 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 0.94 (t, J = 7.14 Hz, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 2.63 (m, 3H), 3.11 (m, 6H), 4.67 (m, 2H), 6.91 (m, 4H), 7.19 (m, 4H).

5 実施例 3 2 (5 2)

N- [1- (4-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

T L C : R f 0.37 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.40 (m, 3H), 1.93 (m, 5H), 2.74 (m, 5H), 3.33 (d, J = 11.54 Hz, 2H), 3.80 (m, 4H), 4.14 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 6.83 (m, 4H), 7.23 (m, 4H).

実施例 3 2 (5 3)

N- [1- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

15 T L C : R f 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.31 (m, 3H), 1.92 (m, 5H), 2.81 (m, 5H), 3.51 (d, J = 12.64 Hz, 2H), 3.83 (m, 4H), 4.12 (d, J = 7.69 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.41 (t, J = 2.34 Hz, 1H), 6.49 (m, 1H), 7.20 (m, 5H).

20 実施例 3 2 (5 4)

N- [1- (4-フルオロフェニル) ピペリジン-4-イル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

T L C : R f 0.27 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.35 (m, 3H), 1.94 (m, 5H), 2.76 (m, 5H), 3.37 (d, J = 11.81 Hz, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.13 (d, J = 7.97 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 6.88 (m, 4H), 7.23 (m, 4H).

実施例 3 2 (5 5)

N- [1- (3-フルオロフェニル) ピペリジン-4-イル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:2);

- 5 NMR (CDCl₃): δ 1.30 (m, 3H), 1.92 (m, 5H), 2.80 (m, 5H), 3.53 (d, J=12.36 Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.12 (d, J=7.69 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 6.53 (m, 3H), 7.20 (m, 5H).

実施例 3 2 (5 6)

- N- {3- [エチル (4-フルオロフェニル) アミノ] プロピル} -7-フル
10 ルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.41 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

- NMR (CDCl₃): δ 1.03 (t, J=7.14 Hz, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.88 (m,
3H), 2.65 (m, 3H), 3.18 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 6.52 (m,
15 2H), 6.86 (m, 3H), 6.95 (dd, J=8.79, 3.02 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.52, 5.49 Hz, 1H).

実施例 3 2 (5 7)

- N- [エチル (4-フルオロフェニル) アミノカルボニルメチル] -7-フル
ルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
20

TLC: Rf 0.34 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.07 (t, J=7.28 Hz, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.82 (m, 3H), 2.65 (m,
3H), 3.65 (m, 4H), 4.52 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 7.11 (m, 7H).

- 25 実施例 3 2 (5 8)

N- (2, 6-ジメチルベンジル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H

－１－ベンズアゼピン－１－カルボキシアミド

TLC: Rf 0.46 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.34 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.67 (m, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.42 (d, J = 4.67 Hz, 2H), 4.72 (m, 1H), 7.01 (m, 3H), 7.17 (m, 4H)。

5

実施例 3 2 (5 9)

N- (1-メチル-1-フェニルエチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.53 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 2) ;

10 NMR (CDCl₃): δ 1.29 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.93 (m, 3H), 2.61 (m, 3H), 4.57 (m, 2H), 7.25 (m, 9H)。

実施例 3 2 (6 0)

N- [1- (4-クロロフェニル) -1-メチルエチル] -2, 3, 4, 5

15 -テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.36 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 3) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.29 (m, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.93 (m, 3H), 2.67 (m, 3H), 4.52 (m, 2H), 7.27 (m, 8H)。

20 実施例 3 2 (6 1)

N- {2- [エチル (4-フルオロフェニル) アミノ] エチル} -7-フル
オロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カル
ボキシアミド

TLC: Rf 0.50 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

25 NMR (CDCl₃): δ 1.03 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 2.63 (m, 3H), 3.24 (m, 6H), 4.42 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.61 (m, 2H), 6.88 (m, 4H), 7.02 (dd,

$J = 8.52, 5.22 \text{ Hz, 1H}$ 。

実施例 3 2 (6 2)

N- [1- (2-フルオロフェニル) ピペリジン-4-イル] -2, 3, 4,

5 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.43 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (CDCl_3): δ 1.36 (m, 3H), 1.90 (m, 5H), 2.75 (m, 5H), 3.29 (d, $J = 11.26 \text{ Hz}$, 2H), 3.81 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 7.97 \text{ Hz, 1H}$), 4.61 (s, 1H), 6.95 (m, 4H), 7.22 (m, 4H)。

10 実施例 3 2 (6 3)

7-フルオロ-N- (1-フェニルピペリジン-4-イル) -2, 3, 4,

5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.47 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (CDCl_3): δ 1.33 (m, 3H), 1.93 (m, 5H), 2.79 (m, 5H), 3.52 (d, $J = 12.36 \text{ Hz}$, 2H), 3.82 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 7.97 \text{ Hz, 1H}$), 4.57 (s, 1H), 6.90 (m, 5H), 7.20 (m, 3H)。

実施例 3 2 (6 4)

N- [1- (2-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] -2, 3, 4,

5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド・塩

20 酸塩

TLC: Rf 0.45 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (CDCl_3): δ 1.35 (s, 1H), 1.91 (m, 5H), 2.66 (m, 5H), 3.53 (d, $J = 10.99 \text{ Hz}$, 2H), 4.07 (m, 6H), 4.52 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.40 (t, $J = 7.83 \text{ Hz, 1H}$), 8.50 (d, $J = 7.14 \text{ Hz, 1H}$)。

25

実施例 3 2 (6 5)

N- { (1 S) - 1 - [エチル (4-フルオロフェニル) アミノカルボニル]
エチル} - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1
-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.66 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO-d₆): δ 0.99 (m, 6H), 1.69 (m, 4H), 2.71 (m, 2H), 3.61 (m, 4H),
4.21 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 7.27 (m, 8H)。

実施例 3 2 (6 6)

N- { 2 - [エチル (4-フルオロフェニル) アミノカルボニル] エチル}
10 - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボ
キシアミド

TLC: Rf 0.35 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 3 : 1) ;

- NMR (CDCl₃): δ 1.05 (t, J = 7.14 Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 2.15 (t, J
= 5.91 Hz, 2H), 2.61 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.64 (q, J = 7.14 Hz, 2H), 4.54 (m, 1H),
15 4.92 (t, J = 5.77 Hz, 1H), 7.18 (m, 8H)。

実施例 3 2 (6 7)

N- { (1 S) - 2 - [エチル (4-フルオロフェニル) アミノ] - 1-メ
チルエチル} - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
20 - 1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.56 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- NMR (DMSO-d₆): δ 1.01 (m, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 2.62 (m, 2H),
3.04 (m, 1H), 3.24 (m, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 6.70 (m, 2H),
6.90 (m, 2H), 7.15 (m, 4H)。

25

実施例 3 2 (6 8)

N- (2-ベンジルオキシベンジル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1
H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.27 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3);

NMR (CDCl₃): δ 1.35 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 2.66 (m, 3H), 4.42 (m, 2H), 4.61
5 (m, 1H), 4.89 (t, J=5.68 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 6.85 (d, J=8.06 Hz, 1H), 6.92 (t, J=
6.96 Hz, 1H), 7.21 (m, 11H)。

実施例 32 (69)

N- [(1R) - 1- [エチル (4-フルオロフェニル) アミノカルボニル]
10 エチル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1
-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.54 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 0.96 (d, J=6.77 Hz, 3H), 1.01 (t, J=7.14 Hz, 3H), 1.65 (m,
4H), 2.70 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 4.23 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 7.28 (m, 8H)。

15

実施例 32 (70)

N- {2- [メチル (フェニル) アミノ] ベンジル} - 2, 3, 4, 5-テ
トラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.39 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:2);

20 NMR (CDCl₃): δ 1.36 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 2.68 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.25 (d,
J=5.86 Hz, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.65 (t, J=5.68 Hz, 1H), 6.41 (d, J=7.69 Hz, 2H),
6.68 (t, J=7.14 Hz, 1H), 7.18 (m, 9H), 7.41 (m, 1H)。

実施例 32 (71)

25 N- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イ
ルカルボニル) フェニルアラニン メチルエステル

TLC: Rf 0.55 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.26 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 2.80 (m, 5H), 3.69 (s, 3H), 4.68 (m, 3H), 7.14 (m, 9H)。

5 実施例 3 2 (7 2)

N- { [t-ブチル (4-フルオロフェニル) アミノ] カルボニルメチル }
- 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボ
キシアミド

TLC: Rf 0.48 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;

10 NMR (CDCl₃): δ 1.23 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.88 (m, 3H), 2.68 (m, 3H), 3.43 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 5.13 (t, J = 4.49 Hz, 1H), 7.07 (m, 4H), 7.26 (m, 4H)。

実施例 3 2 (7 3)

N- { 2- [t-ブチル (4-フルオロフェニル) アミノ] エチル } - 2,
15 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシア
ミド

TLC: Rf 0.21 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃): δ 0.85 (s, 9H), 1.35 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 2.64 (m, 3H), 2.94 (m, 4H), 4.55 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 7.30 (m, 4H)。

20

実施例 3 2 (7 4)

N- { 2- [シクロプロピル (4-フルオロフェニル) アミノカルボニル]
エチル } - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-
カルボキシアミド

25 TLC: Rf 0.33 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (DMSO-d₆): δ 0.41 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 2.44 (t, J = 6.50

Hz, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.26 (q, $J = 6.16$ Hz, 2H), 3.45 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 7.18 (m, 8H)。

実施例 3 2 (7 5)

- 5 N- { 3 - [シクロプロピル (4-フルオロフェニル) アミノ] プロピル }
- 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボ
キシアミド

TLC : Rf 0.42 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- NMR (CDCl_3) : δ 0.48 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), 1.26 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.99 (m,
10 3H), 2.31 (m, 1H), 2.72 (m, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.61 (m,
1H), 6.83 (m, 4H), 7.22 (m, 4H)。

実施例 3 2 (7 6)

- N- { 1 - [エチル (4-フルオロフェニル) アミノカルボニル] - 2-フ
15 エニルエチル } - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-
1-カルボキシアミド

TLC : Rf 0.33 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.00 (m, 3H), 1.62 (m, 4H), 2.66 (m, 4H), 3.41 (m, 2H),
3.60 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.90 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H), 7.14 (m, 13H)。

20

実施例 3 2 (7 7)

シクロプロピル (4-フルオロフェニル) アミノカルボニルメチル- 2, 3,
4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC : Rf 0.42 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 25 NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.63 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 3.13 (m, 1H),
3.48 (m, 2H), 3.86 (d, $J = 5.13$ Hz, 2H), 5.21 (m, 1H), 7.22 (m, 8H)。

実施例 32 (78)

[(2R) -エチル (4-フルオロフェニル) アミノ-2-プロピルアミノ]
 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボ
 キシアミド

TL C : R f 0.71 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.06 (m, 6H), 1.25 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 2.61 (m, 3H), 2.91
 (dd, J = 14.46, 7.51 Hz, 1H), 3.28 (m, 3H), 4.06 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.58 (m, 1H),
 7.10 (m, 8H)。

10

実施例 32 (79)

N- { 2- [シクロプロピル (4-フルオロフェニル) アミノ] エチル } -
 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキ
 シアミド

15 TL C : R f 0.69 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.46 (m, 2H), 0.75 (m, 2H), 1.26 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 2.34
 (m, 1H), 2.62 (m, 3H), 3.42 (m, 4H), 4.31 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 7.08 (m, 8H)。

実施例 32 (80)

20 N- [3- [エチル (フェニル) アミノカルボニル] プロピル] -2, 3,
 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TL C : R f 0.20 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.07 (t, J = 7.14 Hz, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.69 (m, 5H), 1.97 (t, J
 = 7.23 Hz, 2H), 2.54 (m, 3H), 3.09 (m, 2H), 3.69 (q, J = 7.14 Hz, 2H), 4.31 (m, 1H),
 25 4.61 (m, 1H), 7.24 (m, 9H)。

実施例 3 2 (8 1)

N- { 4 - [エチル (フェニル) アミノ] ブチル } - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC : R f 0.31 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 3) ;

- 5 NMR (CDCl₃) : δ 1.11 (t, J = 7.05 Hz, 3H), 1.45 (m, 5H), 1.93 (m, 3H), 2.61 (m, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.32 (q, J = 7.02 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 5.49 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 6.63 (m, 3H), 7.20 (m, 6H)。

実施例 3 2 (8 2)

- 10 N- (2-フェノキシベンジル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC : R f 0.21 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- NMR(CDCl₃) : δ 1.31 (s, 1H), 1.88 (m, 3H), 2.66 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.83 (t, J = 6.04 Hz, 1H), 6.79 (m, 3H), 7.16 (m, 9H), 7.40 (dd, J = 7.32, 1.46 Hz, 15 1H)。

実施例 3 2 (8 3)

- N- [1- [エチル (4-フルオロフェニル) アミノ] シクロプロパン-1-イルメチル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC : R f 0.27 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- NMR(CDCl₃) : δ 0.84 (m, 4H), 1.03 (t, J = 7.05 Hz, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.89 (m, 3H), 2.60 (m, 3H), 3.31 (q, J = 7.02 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 6.04 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 5.95 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.19 (m, 3H)。

25

実施例 3 2 (8 4)

N-(4-ベンジルオキシベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.36 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 2.60 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.56 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.89 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.30 (m, 9H).

実施例 32 (85)

N-(2-フルオロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

10 TLC: Rf 0.38 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 32 (86)

N-(3-フルオロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

15 TLC: Rf 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 32 (87)

N-(2-クロロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

20 TLC: Rf 0.39 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 32 (88)

N-(3-クロロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

25 TLC: Rf 0.33 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 3 2 (89)

N-(4-クロロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-
ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.32 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)。

5

実施例 3 2 (90)

N-(2-メトキシベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-
ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)。

10

実施例 3 2 (91)

N-(3-メトキシベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-
ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.23 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)。

15

実施例 3 2 (92)

N-(2-メチルベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-
ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.36 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)。

20

実施例 3 2 (93)

N-(3-メチルベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-
ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.36 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)。

25

実施例 3 2 (94)

N-(4-メチルベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-
ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.36 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)。

5 実施例 32 (95)

N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.44 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)。

10 実施例 32 (96)

N-(2-アミノベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-
ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.18 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)。

15 実施例 32 (97)

N-(2-トリフルオロメトキシベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.44 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)。

20 実施例 32 (98)

N-(2-ジフルオロメトキシベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.36 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)。

25 実施例 32 (99)

N-(2-トリフルオロメチルチオベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒ

ドロー1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.44 (n-ヘキサン: 酢酸エチル= 2: 1)。

実施例32 (100)

- 5 N- (ピフェニル-2-イルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1
H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.42 (n-ヘキサン: 酢酸エチル= 2: 1)。

実施例32 (101)

- 10 N- (2, 3-ジフルオロベンジル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1
H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.36 (n-ヘキサン: 酢酸エチル= 2: 1)。

実施例32 (102)

- 15 N- (2, 4-ジフルオロベンジル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1
H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.42 (n-ヘキサン: 酢酸エチル= 2: 1)。

実施例32 (103)

- 20 N- (2, 5-ジフルオロベンジル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1
H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.47 (n-ヘキサン: 酢酸エチル= 2: 1)。

実施例32 (104)

- 25 N- (2, 6-ジフルオロベンジル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1
H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.41 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 32 (105)

N-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1

5 H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.41 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 32 (106)

N-(3, 4-ジフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1

10 H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 32 (107)

N-[2-エチル(3-メチルフェニル)アミノエチル]-7-ベンジルオ

15 キシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.49 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.06 (m, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.29 (m, 3H), 2.61 (m, 3H), 3.28 (q, J = 7.05 Hz, 2H), 3.36 (m, 4H), 4.48 (m, 2H), 5.03 (s, 2H),
20 6.48 (m, 3H), 6.71 (dd, J = 8.52, 3.02 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 3.02 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.38 (m, 5H)。

実施例 32 (108)

N-(4-ベンジルオキシベンジル)-8-フルオロ-2, 3, 4, 5-テ

25 トラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.74 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆): δ 1.58 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.17 (d, J = 6.04 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.97 (m, 1H), 6.94 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 7.35 (m, 6H)。

5 実施例 3 2 (1 3 4)

N-(4-ベンジルオキシベンジル)-7-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.58 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.26 (m, 1H), 1.98 (m, 3H), 2.57 (m, 3H), 4.34 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.90 (m, 4H), 7.13 (m, 3H), 7.35 (m, 5H)。

実施例 3 2 (1 3 5)

N-(4-ベンジルオキシベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

15 TLC: Rf 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.26 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 2.76 (m, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.89 (m, 2H), 7.28 (m, 11H)。

実施例 3 2 (1 3 6)

20 N-[1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.43 (m, 3H), 1.94 (m, 5H), 2.68 (m, 5H), 3.29 (d, J = 11.26 Hz, 2H), 3.80 (m, 4H), 4.16 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 6.91 (m, 4H), 7.23 (m, 4H)。

25 実施例 3 2 (1 3 7)

1-[(2R)-6,6-ジメチルビスクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イルメチルカルバモイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.26 (n-ヘキササン:酢酸エチル=4:1)。

5

実施例32(138)

1-(2-メチルシクロヘキシルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.22 (n-ヘキササン:酢酸エチル=4:1)。

10

実施例32(139)

1-(3-メチルシクロヘキシルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.22 (n-ヘキササン:酢酸エチル=4:1)。

15

実施例32(140)

1-(4-メチルシクロヘキシルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.22 and 0.16 (n-ヘキササン:酢酸エチル=4:1)。

20

実施例32(141)

1-(2-フリルメチルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.11 (n-ヘキササン:酢酸エチル=4:1)。

25

実施例32(142)

1- (1-ナフチルメチルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.11 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1)。

5 実施例32 (143)

1- (テトラヒドロフラン-2-イルメチルカルバモイル) - 2, 3, 4,
5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.61 (クロロホルム: メタノール=9:1)。

10 実施例32 (144)

1- (2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルカルバモイル) - 2, 3, 4,
5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.48 (クロロホルム: メタノール=9:1)。

15 実施例32 (145)

1- (1-プロピルチルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.30 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1)。

20 実施例32 (146)

1- (5-メチルフラン-2-イルメチルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-
テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.13 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1)。

25 実施例32 (147)

1- (1-メチル-3-フェニルプロピルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5

ーテトラヒドロー１Ｈ－１－ベンズアゼピン

TLC : R f 0.18 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)。

実施例 32 (148)

- 5 1- (2-メチルブチルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロー
1H-1-ベンズアゼピン

TLC : R f 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)。

実施例 32 (149)

- 10 1- (3-メチルブチルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロー
1H-1-ベンズアゼピン

TLC : R f 0.31 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)。

実施例 32 (150)

- 15 1-ヘブチルカルバモイル- 2, 3, 4, 5-テトラヒドロー 1H-1-ベ
ンズアゼピン

TLC : R f 0.31 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)。

実施例 32 (151)

- 20 1- [(1R) - 1- (4-メチルフェニル) エチルカルバモイル] - 2,
3, 4, 5-テトラヒドロー 1H-1-ベンズアゼピン

TLC : R f 0.24 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)。

実施例 32 (152)

- 25 1- [1- (4-フルオロフェニル) エチルカルバモイル] - 2, 3, 4,
5-テトラヒドロー 1H-1-ベンズアゼピン

TLC : R f 0.18 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)。

実施例 32 (153)

1- (2-チエニルメチルカルバモイル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
5 1H-1-ベンズアゼピン

TLC : R f 0.17 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)。

実施例 32 (154)

1- (4-アミノスルホニルベンジルカルバモイル) -2, 3, 4, 5-テ
10 トラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC : R f 0.22 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)。

実施例 32 (155)

1- (トリアゾール-3-イルカルバモイル) -2, 3, 4, 5-テトラヒ
15 ドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC : R f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)。

実施例 32 (156)

1- (ベンズイミダゾール-2-イルカルバモイル) -2, 3, 4, 5-テ
20 トラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)。

実施例 32 (157)

1- [5-メチルチオ (トリアゾール-3-イル) カルバモイル] -2, 3,
25 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC : R f 0.14 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)。

実施例 32 (158)

1- [1-メチル-4-オキシ (4, 5-ジヒドロイミダゾール) -2-イ
ルカルバモイル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼ

5 ピン

TLC: Rf 0.55 (クロロホルム: メタノール=9:1)。

実施例 32 (159)

1- [5-フェニル (ピラゾール-3-イル) カルバモイル] -2, 3, 4,

10 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1)。

実施例 32 (160)

1- [4-メトキシカルボニル (チオフェン-3-イル) カルバモイル] -

15 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.42 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1)。

実施例 32 (161)

1- [4-メチル (ピリミジン-2-イル) カルバモイル] -2, 3, 4,

20 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.52 (クロロホルム: メタノール=9:1)。

実施例 32 (162)

1- (キノリン-3-イルカルバモイル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ

25 -1H-1-ベンズアゼピン

TLC: Rf 0.69 (クロロホルム: メタノール=9:1)。

実施例 33 (1) ~ 実施例 33 (8)

相当する化合物を用いて、実施例 19 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

5

実施例 33 (1)

N- (4, 6-ジメチルピリジン-2-イル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.36 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl₃): δ 7.83 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 4H), 6.88 (bs, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.80-4.60 (br, 1H), 2.95-2.63 (br, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.10-1.76 (br, 3H), 1.52-1.26 (br, 1H)。

実施例 33 (2)

- 15 N- (6-クロロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.44 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.93 (bs, 1H), 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 5H), 4.68 (m, 1H), 2.88-2.72 (m, 3H), 2.09-1.85 (m, 3H), 1.40 (m, 1H)。

20

実施例 33 (3)

7-ベンジルオキシ-N- (4-メトキシメトキシ-2-メチルフェニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

- 25 TLC: Rf 0.20 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.37 (m, 1H), 1.90 (m, 6H), 2.75 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.63 (d, J

= 12.64 Hz, 1H), 5.07 (m, 4H), 5.93 (s, 1H), 6.77 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.94 (d, J = 3.02 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.64 (d, J = 8.79 Hz, 1H)。

実施例 3 3 (4)

- 5 7-ベンジルオキシ-N-(4-メトキシメトキシ-3-メチルフェニル)
-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボ
キシアミド

TLC: Rf 0.30 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- NMR(CDCl₃): δ 1.37 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.73 (m, 3H), 3.46 (s,
10 3H), 4.64 (d, J = 13.46 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.88 (m, 3H),
7.01 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.41 (m, 5H)。

実施例 3 3 (5)

- 7-メトキシ-N-(4-メトキシメトキシ-2-メチルフェニル)-2,
15 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシア
ミド

TLC: Rf 0.26 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- NMR(CDCl₃): δ 1.39 (m, 1H), 1.90 (m, 6H), 2.75 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.83 (s,
3H), 4.63 (d, J = 13.74 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.82 (m, 4H), 7.25 (d, J =
20 7.69 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.79 Hz, 1H)。

実施例 3 3 (6)

- 7-メトキシ-N-(4-メトキシメトキシ-3-メチルフェニル)-2,
3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシア
25 ミド

TLC: Rf 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 1.37 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.71 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.64 (d, J = 13.46 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.84 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.47 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.52 Hz, 1H)。

5

実施例 3 3 (7)

7-ベンジルオキシ-N-(2-フルオロ-4-メトキシメトキシフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

10 TLC : R f 0.26 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 1.40 (m, 1H), 1.89 (m, 3H), 2.75 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.63 (d, J = 13.74 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.29 (d, J = 2.47 Hz, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 8.52, 3.02 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.97 (t, J = 9.07 Hz, 1H)。

15

実施例 3 3 (8)

N-(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC : R f 0.38 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

20 NMR(CDCl₃) : δ 1.36 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 2.35 (m, 3H), 2.78 (m, 3H), 4.66 (d, J = 14.01 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.37 Hz, 1H), 7.29 (m, 5H)。

実施例 3 4

4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イルカルボニルアミノメチル)フェノキシ酢酸

25

実施例 1 2 (2) で製造した化合物の代わりに実施例 3 2 (1 3 5) で製

造した化合物を用いて、実施例 1 4 → 実施例 1 7 → 実施例 1 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 1.61 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 4.16

5 (d, J = 6.04 Hz, 2H), 4.57 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 7.19 (m, 6H)。

実施例 3 5

N-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イ
ルカルボニル) フェニアラニン

10 実施例 1 7 で製造した化合物の代わりに実施例 3 2 (7 1) で製造した化合物を用いて、実施例 1 8 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.42 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 1.63 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.89 (dd, J = 13.64, 7.96 Hz,

15 1H), 2.99 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 7.17 (m, 9H), 12.47 (m, 1H)。

実施例 3 6 (1) ~ 実施例 3 6 (8)

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピンの代わりに相
20 当する化合物を用いて、実施例 1 1 で示される方法と同様に操作して以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 3 6 (1)

N-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン
25 -1-カルボチオアミド

TLC : Rf 0.37 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.41 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 4.76 (dd, J = 15.11, 5.22 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 7.24 (m, 9H)。

5 実施例 3 6 (2)

N- (4-フルオロベンジル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボチオアミド

TLC: Rf 0.30 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:4) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.40 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.69
10 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 15.11, 4.94 Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 5.39 (m, 1H),
5.61 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.24 (m, 6H)。

実施例 3 6 (3)

N- (2-ベンジルオキシベンジル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-

15 H-1-ベンズアゼピン-1-カルボチオアミド

TLC: Rf 0.68 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.33 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.60
(m, 2H), 2.90 (m, 1H), 4.80 (dd, J = 13.91, 4.76 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.99 (m, 1H),
5.36 (m, 1H), 6.02 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.42 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 6.96 Hz, 1H), 7.17
20 (m, 11H)。

実施例 3 6 (4)

N- (2-フェノキシベンジル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボチオアミド

25 TLC: Rf 0.28 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=9:1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.34 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.63

(m, 2H), 2.92 (t, J = 12.63 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 14.83, 5.31 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 5.35 (d, J = 13.55 Hz, 1H), 5.98 (t, J = 4.94 Hz, 1H), 6.75 (m, 3H), 7.17 (m, 9H), 7.44 (dd, J = 7.51, 1.65 Hz, 1H)。

5 実施例 36 (5)

N-(2-ベンジルオキシ-4-クロロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボチオアミド

TLC: Rf 0.30 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.33 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.90 (t, J = 12.82 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 14.83, 5.31 Hz, 1H), 4.94 (m, 3H), 5.34 (d, J = 13.18 Hz, 1H), 5.92 (t, J = 5.13 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.87, 2.01 Hz, 1H), 7.19 (m, 10H)。

実施例 36 (6)

15 N-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボチオアミド

TLC: Rf 0.40 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.36 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 4.68 (dd, J = 15.01, 5.49 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 5.33 (d, J = 13.91 Hz, 1H), 5.85 (t, J = 5.49 Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 8.42, 2.56 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.45 (dd, J = 8.42, 6.22 Hz, 1H)。

実施例 36 (7)

N-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2, 3, 4, 5-テト

25 ラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボチオアミド

TLC: Rf 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 1.37 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.94 (t, J = 12.45 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 15.01, 5.49 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 5.35 (d, J = 13.55 Hz, 1H), 5.81 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.42, 2.56 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.30 (m, 9H)。

5

実施例 36 (8)

N-〔2-〔メチル(フェニル)アミノ〕ベンジル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボチオアミド

TLC: Rf 0.69 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 2) ;

- 10 NMR (CDCl₃): δ 1.33 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.03 (m, 3H), 4.74 (m, 2H), 5.37 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 6.38 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 7.06 (m, 4H), 7.24 (m, 5H), 7.42 (m, 1H)。

実施例 37

- 15 N-(4-ヒドロキシフェニル)-5-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

2, 3, 4, 5-1H-テトラヒドロベンズアゼピンの代わりに参考例 6 で製造した化合物、および 3-シクロヘキシルプロピオン酸の代わりに 4-ベンジルオキシ安息香酸を用いて、実施例 12→実施例 14→実施例 2 で示

- 20 される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.39 (塩化メチレン: メタノール = 10 : 1) ;

NMR(CDCl₃+CD₃OD): δ 7.80-7.68 (m, 1H), 7.49-7.26 (m, 3H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.75-6.68 (m, 2H), 6.25 (brs, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.64-4.41 (m, 1H), 2.81-2.57 (m, 1H), 2.12-1.96 (m, 2H), 1.83-1.49 (m, 2H)。

25

実施例 38

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

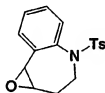
- 参考例 1 2 で製造した化合物の代わりに 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピンを用いて、実施例 9 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.29 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.34 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 2.75 (m, 3H), 4.34 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 7.25 (m, 4H)。

10 参考例 2 2

1-トルエンスルホニル-2H, 3H, 4H, 1aH, 8bH-ベンゾ[f]オキシラノ[2, 3-d]アザベルヒドロエピン



- 1-トルエンスルホニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズアゼピン (2.0 g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に氷冷下、3-クロロ過安息香酸 (2.89 g) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.395 g) を得た。
- 20 TLC : R_f 0.43 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

参考例 2 3

4-ヒドロキシ-1-トルエンスルホニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ

ー 1 H-1-ベンズアゼピン

- 水素化リチウムアルミニウム (254 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 懸濁液に氷冷下、上記参考例 22 で製造した化合物 (2.29 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、飽和硫酸ナトリウム水溶液 (1.25 ml) を加えた。析出物をろ別後、ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.351 g) を得た。

TLC: Rf 0.15 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1)。

参考例 24

- 10 4-オキソ-1-トルエンスルホニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン

- 上記参考例 23 で製造した化合物 (2.35 g) の塩化メチレン (7 ml) - ジメチルスルホキシド (7 ml) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (2.8 ml) および三酸化硫黄・ピリジン錯体 (3.19 g) を加え、混合物を室温で 90 分間
15 攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 → 2:1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.58 g) を得た。

- 20 TLC: Rf 0.43 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) ;
NMR (CDCl₃): δ 2.44 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.96 (dd, J = 7.14, 5.49 Hz, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.65 (d, J = 8.52 Hz, 2H)。

参考例 25

- 25 1-トルエンスルホニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-1-ベンズアゼピン-4-オキシドエチレンケタール

- 上記参考例 2 4 で製造した化合物 (787mg) のベンゼン (10 ml) 溶液にエチレングリコール (0.28ml) およびトルエンスルホン酸 (24 mg) を加え、混合物を 9 0 分間還流した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗
- 5 淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: R_f 0.41 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 1.96 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 3.89 (m, 6H), 7.22 (m, 6H), 7.59 (d, J = 8.52 Hz, 2H)。

10

参考例 2 6

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-オキシド
エチレンケタール

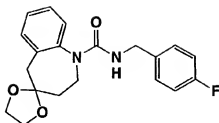
- 上記参考例 2 5 で製造した化合物 (921 mg) のメタノール (10 ml)
- 15 懸濁液に 70℃でマグネシウム粉 (304 mg) を加え、混合物を終夜撹拌した。混合物にマグネシウム粉 (150 mg) を加え、3時間撹拌し、さらにマグネシウム粉 (150 mg) を加え、3時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を塩化メチレンで懸濁し、ろ過した。ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (488 mg) を得た。

- 20 TLC: R_f 0.56 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) 。

実施例 3 9

N-(4-フルオロベンジル)-2, 3-ジヒドロスピロ[1-ベンズアゼピン-4, 2'-[1, 3] ジオキソラン]-1 (5H)-カルボキシアミ

- 25 ド



上記参考例 26 で製造した化合物を用いて実施例 1 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.30 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 5 NMR(DMSO-d₆): δ 1.84 (m, 2H), 2.87 (s, 2H), 3.89 (m, 4H), 4.16 (d, J = 5.77 Hz, 2H), 6.33 (t, J = 5.91 Hz, 1H), 7.19 (m, 8H)。

実施例 40

- N-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

- 上記実施例 39 で製造した化合物 (120 mg) のメタノール (5 ml) 溶液に室温で 2 N 塩酸 (1 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣を n-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶し、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.27 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 2.74 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.37 (d, J = 5.77 Hz, 2H), 4.74 (t, J = 5.91 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.27 (m, 6H)。

20

実施例 41

N-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

- 上記実施例 40 で製造した化合物 (47 mg) のメタノール (1 ml) 溶液に室温下、2 N 塩酸を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 1 : 3 → 1 : 4) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。
- TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 3 : 1) ;
- NMR (DMSO-d₆) : δ 1.72 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.21 (d, J = 6.04 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 7.15 (m, 8H).

実施例 42 (1) ~ 実施例 42 (33)

- 実施例 12 (2) で製造した化合物の代わりに相当する化合物を用いて、実施例 14 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 42 (1)

- N-(4-ヒドロキシフェニル)-8-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
- TLC : Rf 0.41 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
- NMR (DMSO-d₆) : δ 9.01 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.63-6.57 (m, 2H), 3.74-3.36 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 2H).

25 実施例 42 (2)

N-(4-ヒドロキシフェニル)-9-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒ

ドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.37 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.21-7.12 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.66-6.60 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.74-2.59 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.14-
 5 1.99 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.35 (m, 1H)。

実施例 4 2 (3)

N-(4-ヒドロキシフェニル)-6-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒ
 ドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

10 TLC: Rf 0.38 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.17-7.13 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.70-6.62 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.59 (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=13.8, 6.0 Hz, 1H), 2.77-2.56 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.30 (m, 1H)。

15 実施例 4 2 (4)

7-フルオロ-N-(4-ヒドロキシフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラ
 ヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.38 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 1.37 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 2.74 (m, 3H), 4.64 (m, 1H), 5.98 (s,
 20 1H), 6.40 (s, 1H), 6.65 (m, 2H), 7.00 (m, 4H), 7.28 (dd, J=8.52, 5.22 Hz, 1H)

実施例 4 2 (5)

N-(4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒ
 ドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

25 TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1);

NMR (CD₃OD): δ 1.33 (m, 3H), 2.00 (m, 4H), 2.88 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 6.67

(m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.31 (m, 4H)。

実施例 4 2 (6)

N- (4-アミノフェニル) -7-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.26 (塩化メチレン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 4H), 6.60-6.57 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.83-4.48 (br, 1H), 3.48 (bs, 2H), 2.95-2.50 (br, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.10-1.70 (br, 3H), 1.48-1.22 (br, 1H)。

10

実施例 4 2 (7)

N- (4-アミノフェニル) -7-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル) ;

15 NMR (CDCl₃: CD₃OD = 2 : 1) : δ 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.68-6.63 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 2.82-2.67 (m, 3H), 1.96-1.81 (m, 3H), 1.37 (m, 1H)。

実施例 4 2 (8)

20 N- (4-アミノフェニル) -7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.43 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.61-6.56 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.87-2.59 (m, 3H), 1.99-1.78 (m, 3H), 1.35 (m, 1H)。

25

実施例 4 2 (9)

7-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
TLC: Rf 0.27 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

- 5 NMR (CD₃OD): δ 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 4.58-4.38 (br, 1H), 2.90-2.55 (br, 3H), 2.03-1.79 (m, 6H), 1.50-1.26 (br, 1H)。

10 実施例 4 2 (1 0)

7-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
TLC: Rf 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 15 NMR (CD₃OD): δ 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.70-4.30 (br, 1H), 2.90-2.50 (br, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.09-1.69 (br, 3H), 1.52-1.20 (br, 1H)。

実施例 4 2 (1 1)

- 20 6-フルオロ-N-(4-ヒドロキシフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.36 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;

- NMR (DMSO-d₆): δ 1.59 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 6.60 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.69 Hz, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 9.00 (s, 1H)。
- 25

実施例 4 2 (1 2)

N-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-7-メトキシ-2, 3, 4,
5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.19 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl₃): δ 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.84 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.44-6.41 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.92-2.63 (m, 3H), 2.02-1.77 (m, 6H), 1.38 (m, 1H)。

実施例 4 2 (1 3)

- 10 N-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-7-メトキシ-2, 3, 4,
5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- NMR (CDCl₃): δ 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.60 (bs, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.88-2.60 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.00-1.76 (m, 3H), 1.36 (m, 1H)。

実施例 4 2 (1 4)

- 20 N-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-7-ヒドロキシ-2, 3,
4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.21 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- NMR (CD₃OD): δ 7.31 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.54-6.47 (m, 2H), 4.57-4.37 (br, 1H), 2.83-2.67 (m, 3H), 1.98-1.78 (m, 3H), 1.48-1.26 (br, 1H)。

25

実施例 4 2 (1 5)

N- (3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) -7-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
TLC: Rf 0.32 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.16 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79-6.67 (m, 4H),
5 4.62-4.38 (br, 1H), 2.86-2.48 (br, 3H), 2.10-1.66 (br, 3H), 1.54-1.22 (br, 1H)。

実施例 4 2 (16)

7-ヒドロキシ-N- (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

10 TLC: Rf 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.75-6.57 (m, 4H), 4.65-4.38 (br, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.85-2.50 (br, 3H), 2.10-1.70 (br, 3H), 1.50-1.26 (br, 1H)。

15 実施例 4 2 (17)

7-アミノ-N- (4-ヒドロキシフェニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.28 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 2.64 (m, 3H), 4.56 (m, 1H), 6.20 (s,
20 1H), 6.56 (m, 1H), 6.62 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 6.71 (m, 2H), 7.06 (m, 3H)。

実施例 4 2 (18)

N- (4-ヒドロキシフェニル) -5, 5-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

25 TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.30 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 2.23 (m,

1H), 2.67 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 6.10 (m, 2H), 6.64 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.50 (m, 1H)。

実施例 4 2 (19)

- 5 N-(4-アミノフェニル)-7-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
- TLC: Rf 0.26 (酢酸エチル: n-ヘキサン=2:1);
- NMR (CDCl₃): δ 1.36 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 2.73 (m, 3H), 3.51 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.60 (m, 2H), 6.96 (td, J = 8.31, 2.88 Hz, 1H), 7.04 (m, 3H), 7.27
- 10 (m, 1H)。

実施例 4 2 (20)

- N-ベンジル-7-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
- 15 TLC: Rf 0.42 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);
- NMR (CD₃OD): δ 1.34 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 2.65 (m, 3H), 4.34 (m, 3H), 5.81 (s, 1H), 6.64 (dd, J = 8.24, 2.75 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.22 (m, 5H)。

20 実施例 4 2 (21)

- N-(4-ヒドロキシベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド
- TLC: Rf 0.38 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:2);
- NMR (CDCl₃): δ 7.27-7.16 (m, 4H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.76-6.71 (m, 2H), 6.67
- 25 (s, 1H), 4.65-4.61 (m, 2H), 4.40-4.26 (br, 2H), 2.90-2.50 (br, 3H), 2.14-1.72 (br, 3H), 1.50-1.20 (br, 1H)。

実施例 4 2 (2 2)

N- (4-フルオロベンジル) -7-ヒドロキシ-2, 3, 4, 5-テトラ
ヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

- 5 TLC : R f 0.29 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
NMR (CD₃OD) : δ 1.28 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 2.61 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.43
(m, 1H), 5.88 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 8.24, 2.75 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.75 Hz, 1H),
6.99 (m, 3H), 7.22 (m, 2H)。

10 実施例 4 2 (2 3)

N- {2- [エチル (3-メチルフェニル) アミノ] エチル} -7-ヒドロ
キシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カル
ボキシアミド

- TLC : R f 0.45 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
15 NMR (CDCl₃) : δ 1.07 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.82 (m, 3H), 2.28 (s,
3H), 2.57 (m, 3H), 3.30 (m, 6H), 4.50 (m, 2H), 5.29 (m, 1H), 6.49 (m, 3H), 6.59 (dd,
J = 8.38, 2.88 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 3.02 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.06 (m,
1H)。

20 実施例 4 2 (2 4)

8-フルオロ-N- (4-ヒドロキシベンジル) -2, 3, 4, 5-テトラ
ヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

- TLC : R f 0.57 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
NMR (DMSO-d₆) : δ 1.57 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.49 (m, 2H),
25 4.12 (d, J = 5.77 Hz, 2H), 5.91 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.98 (m, 4H), 7.27 (dd, J =
8.38, 6.46 Hz, 1H)。

実施例 4 2 (25)

N-(2-ヒドロキシピリジン-5-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

5 TLC: Rf 0.50 (メタノール: 酢酸エチル = 1 : 9) ;

NMR (DMSO-d₆): δ 1.62 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 6.23 (dd, J = 9.34, 0.82 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.24 (m, 4H), 7.39 (m, 2H), 10.80 (m, 1H)。

10 実施例 4 2 (26)

7-アミノ-N-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃): δ 1.32 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 2.66 (m, 3H), 3.77 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.60 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.97 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.30 (m, 2H)。

実施例 4 2 (27)

5-フルオロ-N-(4-ヒドロキシフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 2.05 (m, 5H), 4.60 (m, 1H), 5.66 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.67 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.38 (m, 4H)。

25 実施例 4 2 (28)

7-フルオロ-N-(4-ヒドロキシベンジル)-2,3,4,5-テトラ

ヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.54 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2);

NMR (DMSO-d₆): δ 1.61 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.47 (m, 2H),
4.11 (d, J = 5.77 Hz, 2H), 5.64 (s, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.98 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 9.48,

5 2.88 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.52, 5.49 Hz, 1H), 8.78 (m, 1H)。

実施例 4 2 (29)

7-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-4-メトキシメトキシフェニル)-
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキ
10 シアミド

TLC: Rf 0.33 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 1.36 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 2.71 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.62 (s,
3H), 4.62 (d, J = 13.46 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 6.49 (d, J = 2.47 Hz, 1H),
6.61 (dd, J = 8.79, 2.47 Hz, 1H), 6.75 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 8.04 (d, J =
15 9.07 Hz, 1H)。

実施例 4 2 (30)

N-(2-フルオロ-4-メトキシメトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキ
20 シアミド

TLC: Rf 0.20 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 1.37 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 2.70 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.61 (d, J
= 13.19 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.68 (s, 1H), 6.30 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 6.74 (m, 4H),
7.16 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 9.07 Hz, 1H)。

25

実施例 4 2 (31)

N-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-ヒドロキシ-
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキ
シアミド

TLC: Rf 0.38 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 15 NMR(CDCl₃): δ 1.38 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 2.72 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.62 (d, J = 14.28 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 8.24, 2.75 Hz, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.02 (t, J = 8.93 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 13.19, 2.47 Hz, 1H)。

10 実施例 4 2 (3 2)

5-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-N-(4-ヒドロキシフェニル)-
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボ
キシアミド

TLC: Rf 0.16 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 15 NMR(CDCl₃): δ 7.72-7.67 (m, 1H), 7.45-7.24 (m, 3H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.69-
6.63 (m, 2H), 6.03 (brs, 1H), 4.91-4.83 (m, 1H), 4.61-4.48 (m, 1H), 2.73-2.58 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.75-1.51 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.17 (s, 6H)。

実施例 4 2 (3 3)

- 20 N-(4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-
1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.32 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) 。

参考例 2 7

- 25 3-(2-ニトロフェニルオキシ)プロピオン酸

o-ニトロフェノール (6.96 g) の 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml)

- 1) に、3-ブロモプロピオン酸 (7.65 g) を加え、50℃で終夜攪拌し、70℃で3時間攪拌した。反応混合物に氷を加え、1N塩酸でpH7とした。そこへ酢酸エチルを加え、分液し、水層に1N塩酸を加え、pH2とした。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.01 g) を得た。
- TLC: Rf 0.46 (塩化メチレン: メタノール=9:1);
- NMR(CDCl₃): δ 2.94 (t, J=6.32 Hz, 2H), 4.40 (t, J=6.32 Hz, 2H), 7.06 (ddd, J=8.38, 7.14, 1.24 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.52, 1.10 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J=8.72, 7.07, 1.79 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.10, 1.79 Hz, 1H)。

参考例 28

3-(2-アミノフェニルオキシ) プロピオン酸

- 上記参考例 27 で製造した化合物を用いて、参考例 14 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。
- TLC: Rf 0.43 (塩化メチレン: メタノール=9:1);
- NMR(CDCl₃): δ 2.84 (t, J=6.18 Hz, 2H), 4.27 (t, J=6.04 Hz, 2H), 6.77 (m, 4H)。

参考例 29

- 2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] (1, 4) オキサゼピン-4-オン

- 上記参考例 28 で製造した化合物 (969 mg) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に氷冷下、1-エチル-3-[(3-(ジメチルアミノ) プロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (1.06 g) を加え、150分間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（481mg）を得た。

TLC：Rf 0.26（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

NMR(CDCl₃)：δ 2.86 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 7.01 (m, 4H), 7.75 (s, 1H)。

5

参考例 30

2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] (1, 4) オキサゼピン

水素化リチウムアルミニウム（324mg）のテトラヒドロフラン（10ml）懸濁液に還流下、参考例 30（465mg）で製造した化合物を加え、

- 10 1時間還流した。反応混合物を氷冷し、2N水酸化ナトリウム水溶液（1.5ml）を加え、ろ過した。ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物（424mg）を得た。

TLC：Rf 0.40（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

NMR(CDCl₃)：δ 2.00 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 6.72 (dd, 15 J = 7.55, 1.79 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 7.55, 1.65 Hz, 1H), 6.87 (td, J = 7.42 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.69, 1.65 Hz, 1H)。

実施例 43 (1)～実施例 43 (22)

参考例 30で製造した化合物および相当する化合物を用いて、実施例 1、

- 20 実施例 19または実施例 32で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 43 (1)

N-(4-フルオロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b]

- 25 (1, 4) オキサゼピン-5-カルボキシアミド

TLC：Rf 0.33（酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝2：3）；

NMR (DMSO- d_6) : δ 1.88 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.17 (d, J = 5.77 Hz, 2H), 6.45 (t, J = 5.91 Hz, 1H), 7.15 (m, 8H)。

実施例 4 3 (2)

- 5 N-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] (1, 4) オキサゼピン-5-カルボキシアミド

TLC : Rf 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.35-7.11 (m, 8H), 7.04-6.97 (m, 1H), 4.05 (brs, 2H), 3.81 (brs, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H)。

10

実施例 4 3 (3)

N-(4-フルオロベンジル)-8-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] (1, 4) オキサゼピン-5-カルボキシアミド

TLC : Rf 0.22 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) ;

- 15 NMR (DMSO- d_6) : δ 1.89 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 4.15 (d, J = 5.77 Hz, 2H), 6.55 (t, J = 5.77 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.23 (m, 3H)。

実施例 4 3 (4)

- 20 N-[3-[エチル(フェニル)アミノ]プロピル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] (1, 4) オキサゼピン-5-カルボキシアミド

TLC : Rf 0.35 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 1.03 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 3.05 (q, J = 6.32 Hz, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 5.90 (t, J = 5.49 Hz, 1H), 6.55 (m, 3H), 7.11 (m, 6H)。

25

実施例 4 3 (5)

N-〔3-〔エチル（フェニル）アミノ〕プロピル〕-8-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔b〕（1, 4）オキサゼピン-5-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.39 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:1);

- 5 NMR (DMSO-d₆): δ 1.03 (t, J=7.00 Hz, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 5.99 (t, J=5.77 Hz, 1H), 6.52 (t, J=7.14 Hz, 1H), 6.59 (d, J=7.97 Hz, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.19 (m, 1H)。

10 実施例 4 3 (6)

N-〔(1S)-1-〔エチル（4-フルオロフェニル）アミノカルボニル〕エチル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔b〕（1, 4）オキサゼピン-5-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.38 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

- 15 NMR (DMSO-d₆): δ 1.01 (m, 6H), 1.91 (m, 2H), 3.64 (m, 4H), 4.04 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.24 (m, 4H), 7.36 (m, 2H)。

実施例 4 3 (7)

- N-〔エチル（4-フルオロフェニル）アミノカルボニルメチル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔b〕（1, 4）オキサゼピン-5-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.24 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 1.01 (t, J=7.14 Hz, 3H), 1.91 (m, 2H), 3.61 (m, 6H), 4.04 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.27 (m, 6H)。

25

実施例 4 3 (8)

N-〔2-〔エチル（4-フルオロフェニル）アミノ〕エチル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔b〕（1, 4）オキサゼピン-5-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.41 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO-d₆): δ 1.04 (t, J = 7.05 Hz, 3H), 1.92 (m, 2H), 3.22 (m, 6H), 3.65 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.16 (m, 2H).

実施例 43 (9)

- 10 N-〔1-フェニルピペリジン-4-イル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔b〕（1, 4）オキサゼピン-5-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.35 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- NMR (DMSO-d₆): δ 1.47 (m, 2H), 1.74 (dd, J = 12.09, 2.47 Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 3.64 (m, 5H), 4.00 (m, 2H), 5.69 (d, J = 7.69 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 7.14 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.15 (m, 4H).

実施例 43 (10)

- N-〔3-〔エチル（4-フルオロフェニル）アミノ〕プロピル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔b〕（1, 4）オキサゼピン-5-カルボ

- 20 キシアミド

フリー体:

TLC: Rf 0.36 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- NMR (DMSO-d₆): δ 1.00 (t, J = 7.00 Hz, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 3.04 (q, J = 6.32 Hz, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.24 (q, J = 6.96 Hz, 2H), 3.61 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 5.88 (m, 1H), 6.58 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.19 (m, 2H).

塩酸塩:

TLC : Rf 0.64 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 1.07 (t, J = 7.05 Hz, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 3.07 (t, J = 6.59 Hz, 2H), 3.39 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.19 (m, 4H), 7.46 (m, 2H)。

5

実施例 43 (11)

N-[(2S)-1-[エチル(4-フルオロフェニル)アミノ]-2-プロピル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b](1, 4)オキサゼピン-5-カルボキシアミド

10 フリー体 :

TLC : Rf 0.53 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 1.01 (t, J = 6.96 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.77 Hz, 3H), 1.90 (m, 2H), 3.07 (dd, J = 14.46, 6.96 Hz, 1H), 3.27 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.99 (m, 3H), 5.23 (m, 1H), 6.73 (m, 2H), 6.94 (m, 4H), 7.14 (m, 2H)。

15 塩酸塩 :

TLC : Rf 0.71 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 1.02 (t, J = 7.05 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.59 Hz, 3H), 1.91 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 14.28, 6.59 Hz, 1H), 3.31 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 5.30 (m, 1H), 6.94 (m, 6H), 7.14 (m, 2H)。

20

実施例 43 (12)

N-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-8-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b](1, 4)オキサゼピン-5-カルボキシアミド

25 TLC : Rf 0.37 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 1.48 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.73 (m, 2H),

3.63 (m, 5H), 4.03 (m, 2H), 5.82 (d, $J = 7.69$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 7.14$ Hz, 1H), 6.85 (m, 4H), 7.16 (m, 3H)。

実施例 4 3 (1 3)

- 5 N-〔(1 S)-1-〔エチル(4-フルオロフェニル)アミノカルボニル〕エチル〕-8-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔b〕(1, 4)オキサゼピン-5-カルボキシアミド
- TLC: Rf 0.37 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;
- NMR (DMSO- d_6) : δ 0.96 (m, 6H), 1.89 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 4.08 (m, 3H),
- 10 5.80 (d, $J = 6.22$ Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.32 (m, 5H)。

実施例 4 3 (1 4)

- N-〔3-〔エチル(4-フルオロフェニル)アミノ〕プロピル〕-8-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ〔b〕(1, 4)オキサゼ
- 15 ピン-5-カルボキシアミド
- TLC: Rf 0.35 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;
- NMR (DMSO- d_6) : δ 1.01 (t, $J = 6.96$ Hz, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.24 (q, $J = 6.96$ Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 5.97 (t, $J = 5.31$ Hz, 1H), 6.58 (m, 2H), 6.92 (m, 4H), 7.19 (m, 1H)。

20

実施例 4 3 (1 5)

- 5-カルバモイル-8-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ
- 〔b〕(1, 4)オキサゼピン
- TLC: Rf 0.21 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;
- 25 NMR (DMSO- d_6) : δ 1.89 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 5.83 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 7.22 (m, 1H)。

実施例 4 3 (16)

N-(2,4-ジフルオロベンジル)-8-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b](1,4)オキサゼピン-5-カルボキシアミド

5 TLC: Rf 0.50 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆) : δ 1.89 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.18 (d, J = 5.68 Hz, 2H), 6.54 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.15 (ddd, J = 10.62, 9.34, 2.56 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H)。

10 実施例 4 3 (17)

N-(3,4-ジフルオロベンジル)-8-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b](1,4)オキサゼピン-5-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.41 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d₆) : δ 1.88 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 4.14 (d, J = 5.86 Hz, 2H), 6.59 (t, J = 5.77 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.26 (m, 3H)。

実施例 4 3 (18)

N-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンジル)-8-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b](1,4)オキサゼピン-5-

20 -カルボキシアミド

TLC: Rf 0.59 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 1.92 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.33 (d, J = 5.13 Hz, 2H), 6.61 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.52 (m, 3H)。

25 実施例 4 3 (19)

N-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンジル)-8-フルオロ-

2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] (1, 4) オキサゼピン-5
-カルボキシアミド

TLC: Rf 0.42 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1);

NMR (DMSO-d₆): δ 1.88 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 4.20 (d, J = 5.86

5 Hz, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.57 (m, 2H)。

実施例 43 (20)

N-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-8-フルオロ-2, 3, 4,
5-テトラヒドロベンゾ [b] (1, 4) オキサゼピン-5-カルボキシ

10 アミド

TLC: Rf 0.50 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1);

NMR (DMSO-d₆): δ 1.89 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.20 (d, J = 5.68

Hz, 2H), 6.55 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.29 (m, 4H)。

15 実施例 43 (21)

N-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-8-フルオロ-2, 3, 4,
5-テトラヒドロベンゾ [b] (1, 4) オキサゼピン-5-カルボキシ
アミド

TLC: Rf 0.42 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1);

20 NMR (DMSO-d₆): δ 1.88 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.14 (d, J = 5.68
Hz, 2H), 6.61 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.28 (m, 4H)。

実施例 43 (22)

N-(2-ベンジルオキシ-4-クロロベンジル)-8-フルオロ-2, 3,
25 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] (1, 4) オキサゼピン-5-カルボ
キシアミド

TLC: Rf 0.50 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 1.90 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.18 (d, J = 5.86 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.27 (m, 1H), 6.92 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 7.34 (m, 6H).

5 実施例 4 4

1-(1H-イミダゾール-1-イルカルボノチオイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン (172.4 mg) の塩化メチレン (3 ml) 溶液にチオカルボニルジイミダゾール (230 mg) を加え、原料の消失を確認後、混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルグラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (285 mg) を得た。

TLC: Rf 0.55 (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.92 (m, 4H), 2.91 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 7.07 (m, 7H)。

実施例 4 4 (1)

N-(2-シアノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボチオアミド

相当する化合物を用いて実施例 4 4 で示される方法と同様に操作し、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.18 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1);
NMR (CDCl₃): δ 1.38 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.84 (m, 5H), 3.69 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 7.27 (m, 4H)。

実施例 4 5

5-オキソ-N-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-カルボキシアミド

実施例2で製造した化合物(345mg)のジメチルスルホキシド(2mL)溶液に室温で、トリエチルアミン(0.51mL)および三酸化硫黄・ピリジン錯体(583mg)を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.62 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

- 10 NMR(CDCl₃): δ 7.97 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 4H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.37 (bs, 1H), 4.10-3.80 (b, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H)。

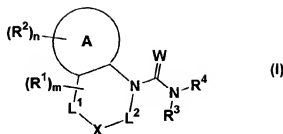
製剤例

- 15 以下の成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

1- (4-ヒドロキシフェニル) カルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン	5.0 g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	0.2 g
20 ステアリン酸マグネシウム	0.1 g
微結晶セルロース	4.7 g

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



5 [式中、

環Aは、C 5～8 単環式炭素環あるいは5～8員の1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を有する単環式複素環を表わし、

Xは、(1)－CH₂－、(2)－O－、(3)－S－、(4)－S(O)－または(5)－SO

10 ₂－を表わし、

L¹およびL²は、それぞれ独立して単結合、C 1～4 アルキレン基またはC 2～4 アルケニレン基を表わし（ただし、L¹とL²の炭素数の合計は3または4である。）

R¹およびR²は、それぞれ独立して、

- 15 (1)環B、OR⁵、NR⁶R⁷、COR⁸、OCOR⁸、OCONR⁶R⁷、COOR⁸、SR⁹、SOR⁸、SO₂R⁸、SO₂NR⁶R⁷、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基およびニトロ基から選ばれる1～5個の基によって置換されてもよいC 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基またはC 2～8 アルキニル基、

- 20 (2)環B、(3)OR⁵、(4)NR⁶R⁷、(5)COR⁸、(6)OCOR⁸、(7)OCONR⁶R⁷、(8)COOR⁸、(9)CONR⁶R⁷、(10)SR⁹、(11)SOR⁸、(12)SO₂R⁸、(13)SO₂NR⁶R⁷、(14)ハロゲン原子、(15)カルボキシル基、(16)シアノ基、

(17)ニトロ基、(18)オキシ基、または



(各基中、環Bは、(i)C 3～10単環式もしくは二環式炭素環、または

(ii)5～10員の1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1

5 個の硫黄原子を有する単環式もしくは二環式複素環を表わし、

環Bは、(i)OR⁵、NR⁶R⁷、COR⁸、OCOR⁸、OCONR⁶R⁷、CO
OR⁸、CONR⁶R⁷、SR⁹、SOR⁸、SO₂R⁸、SO₂NR⁶R⁷、ハロゲ
ン原子、カルボキシシル基、シアノ基およびニトロ基から選択される1～5個

10 またはC 2～8アルキニル基、(ii)OR⁵、(iii)NR⁶R⁷、(iv)COR⁸、(v)OC
OR⁸、(vi)OCONR⁶R⁷、(vii)COOR⁸、(viii)CONR⁶R⁷、(ix)SR⁹、
(x)SOR⁸、(xi)SO₂R⁸、(xii)SO₂NR⁶R⁷、(xiii)ハロゲン原子、(xiv)カル
ボキシシル基、(xv)シアノ基、(xvi)ニトロ基、および(xvii)オキシ基から選ばれる
1～5個の基 (各基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) によつ

15 て置換されてもよく、

R⁵は、(i)水素原子、(ii)OR¹⁵、NR¹⁶R¹⁷、COR¹⁸、OCOR¹⁸、OC
ONR¹⁶R¹⁷、COOR¹⁸、CONR¹⁶R¹⁷、SR¹⁹、SOR⁸、SO₂R⁸、
SO₂NR⁶R⁷、環C、ハロゲン原子、カルボキシシル基、シアノ基およびニト
ロ基から選択される1～5個の基によって置換されてもよいC 1～8アルキ
20 ル基、C 2～8アルケニル基もしくはC 2～8アルキニル基、(iii)-Si (R
¹⁰)₃、または(iv)環Cを表わし、

R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して、(i)水素原子、または(ii)-D¹-D²を表
わし

(基中、D¹は、(a)単結合、(b)-C(O)-、(c)-C(O)O-、または(d)

25 -SO₂-を表わし、

- D²は、(a)環Cによって置換されてもよいC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基もしくはC 2～8アルキニル基、または(b)環Cを表わし、
 環Cは、(a)C 3～10単環式もしくは二環式炭素環、または
 (b)5～10員の1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1
 5 個の硫黄原子を有する単環式もしくは二環式複素環を表わし、
 環Cは、C 1～8アルキル基、OR¹⁵、NR¹⁶R¹⁷、COR¹⁸、OCOR¹⁸、
 OCONR¹⁶R¹⁷、COOR¹⁸、CONR¹⁶R¹⁷、SR¹⁹、SOR¹⁸、
 SO₂R¹⁸、SO₂NR¹⁶R¹⁷、ハロゲン原子、カルボキシ基、シアノ基、
 ニトロ基およびオキソ基から選ばれる1～5個の基によって置換されてもよ
 10 い。)、
 R⁸は、(i)環Cによって置換されてもよいC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基もしくはC 2～8アルキニル基、または(ii)環Cを表わし、
 R⁹は、
 (i)水素原子、(ii)OR¹⁵、NR¹⁶R¹⁷、COR¹⁸、OCOR¹⁸、OCONR¹⁶R¹⁷、
 15 COOR¹⁸、CONR¹⁶R¹⁷、SR¹⁹、SOR¹⁸、SO₂R¹⁸、SO₂NR¹⁶R¹⁷、ハロゲン原子および環Cから選択される1～5個の基によ
 て置換されてもよいC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基もしくはC
 2～8アルキニル基、または(iii)環Bを表わし、
 複数のR¹⁰は、それぞれ独立してC 1～8アルキル基、またはフェニル基を
 20 表わし、
 R¹⁵およびR¹⁹は、それぞれ独立してC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、C 2～8アルキニル基、またはC 2～8アシル基を表わし、
 R¹⁶およびR¹⁷は、それぞれ独立して(i)C 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基、または(ii)C 1～8アルキル基、C 2
 25 ～8アルケニル基、C 2～8アルキニル基、ハロゲン原子、C 1～8アルコキシ基、C 2～8アルケニルオキシ基、またはC 2～8アルキニルオキシ基

によって置換されてもよいフェニル基を表わし、

R^{18} は、 $C1\sim8$ アルキル基、 $C2\sim8$ アルケニル基、 $C2\sim8$ アルキニル基を表わし、 r は $2\sim4$ の整数を表わす。)を表わし、

m および n は、それぞれ独立して 0 または $1\sim4$ の整数を表わし、

5 R^3 は、

(i)水素原子、(ii)環B、または

(iii)環B、 OR^5 、 NR^6R^7 、 COR^8 、 $OCOR^8$ 、 $OCONR^6R^7$ 、 $COOR^8$ 、 $CONR^6R^7$ 、 SR^9 、 SOR^8 、 SO_2R^8 、 $SO_2NR^6R^7$ 、ハロゲン原子、シアノ基およびニトロ基から選ばれる $1\sim5$ 個の基(各基中、すべて

10 の記号は前記と同じ意味を表わす。)によって置換されてもよい $C1\sim8$ アルキル基、 $C2\sim8$ アルケニル基または $C2\sim8$ アルキニル基を表わし、

R^4 は、水素原子、 $C1\sim8$ アルキル基、 $C2\sim8$ アルケニル基または $C2\sim8$ アルキニル基を表わすか、

R^3 と R^4 は、結合する窒素原子と一緒にあって、 1 個の窒素原子を含有し、

15 さらに $1\sim3$ 個の窒素原子、 1 個の酸素原子および/または 1 個の硫黄原子を含有してもよい $5\sim10$ 員の単環または二環式複素環を形成してもよい

(この複素環は、 $C1\sim8$ アルキル基、 OR^{15} 、 $NR^{16}R^{17}$ 、 COR^{18} 、 $OCOR^{18}$ 、 $OCONR^{16}R^{17}$ 、 $COOR^{18}$ 、 $CONR^{16}R^{17}$ 、 SR^{19} 、 SOR^{18} 、 SO_2R^{18} 、 $SO_2NR^{16}R^{17}$ 、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基およびオキソ基から選ばれる $1\sim5$ 個の基によって置換されてもよい。);

ただし、

(1) $1-(N-2-ジメチルアミノエチル-N-メチルカルバモイル)-4-$
 $-フェニル-2, 3, 4, 5-$ テトラヒドロ- $1H-1-$ ベンズアゼピン、

25 (2) $1-$ シクロヘキシルカルバモイル- $7-$ メトキシ- $2, 3, 4, 5-$ テ
 $-トラヒドロ-1H-1-$ ベンズアゼピン、

- (3) 7-メトキシ-1-フェニルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、
- (4) 1-ブチルカルバモイル-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、
- 5 (5) 1-プロピルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、
- (6) 7-アセチル-1-メチルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、
- (7) 1-メチルカルバモイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、
- 10 (8) 1-カルバモイル-3-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、
- (9) N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3, 4-ジヒドロ-N-メチル-2-フェニル-1, 5-ベンズオキサゼピン-5(2H)-カルボキシ
- 15 アミドは除く]で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

2. 一般式(I)中、Xが $-CH_2-$ であり、A環が炭素環である請求の範囲1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- 20 3. 一般式(I)中、Xが $-CH_2-$ であり、A環が複素環である請求の範囲1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
4. 一般式(I)中、Xが $-O-$ である請求の範囲1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- 25 5. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物を有効成分として

含有するMBR拮抗剤。

6. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物を有効成分として
含有する、ストレスにより誘発または増悪・再燃される疾患の治療および／
5 または予防剤。

7. ストレスにより誘発または増悪・再燃される疾患が、消化器疾患、循
環器系疾患、内分泌・代謝系疾患、呼吸器系疾患、神経・筋肉系疾患、皮膚
系疾患、外科系疾患、整形外科系疾患、泌尿器・生殖系疾患、婦人科系疾患、
10 眼科系疾患、耳鼻咽喉科系疾患、齒科・口腔外科系疾患および癌から選択さ
れる疾患である請求の範囲6記載の治療および／または予防剤。

8. 消化器性疾患が、機能的消化不良症、胃・十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸
炎、過敏性腸症候群、胆道ジスキネジー、食道痙攣、胃アトニー、空気嚥下
15 症、慢性肝炎および慢性膵炎から選択される疾患である請求の範囲7記載の
治療および／または予防剤。

9. 消化器性疾患が、過敏性腸症候群である請求の範囲8項記載の治療お
よび／または予防剤。

20

10. 過敏性腸症候群治療および／または予防剤として用いられる請求の
範囲5記載のMBR拮抗剤。

11. 実施例1から45のいずれかに記載の請求の範囲1記載の化合物ま
25 たはその薬学的に許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01481

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D223/16, 225/06, 401/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 471/04, 495/04, A61K31/395, 35/55, 31/553, A61P1/00, 1/04, 1/16, 1/18, 43/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D223/16, 225/06, 401/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 471/04, 495/04, A61K31/395, 35/55, 31/553, A61P1/00, 1/04, 1/16, 1/18, 43/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 3542760 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.), 24 November, 1970 (24.11.70), Full text; particularly, EXAMPLE VIII-XV (Family: none)	1, 2, 6-8, 11 3-5, 9, 10
X A	US 3516987 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.), 23 June, 1970 (23.06.70), Full text; particularly, EXAMPLE VIII-XV (Family: none)	1, 2, 6-8, 11 3-5, 9, 10
X A	US 3458498 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.), 29 July, 1969 (29.07.69), Full text; particularly, EXAMPLE VIII-XV (Family: none)	1, 2, 6-8, 11 3-5, 9, 10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 May, 2003 (12.05.03)		Date of mailing of the international search report 03 June, 2003 (03.06.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01481

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	GB 1193534 A (UNION CHIMIQUE-CHEMISCHE BEDRIJVJEN), 03 June, 1970 (03.06.70), Full text; particularly, Claims; examples 1, 2 & DE 1906593 A & NL 6902057 A & CA 899346 A & FR 2001730 A & BE 728220 A	1,2,4,6-8 3,5,9-11
X A	US 3395150 A (E. R. SQUIBB & SONS, INC.), 30 July, 1968 (30.07.68), Full text & BE 676936 A & CH 453361 A & GB 1137185 A & NL 6601631 A & DE 1620348 A	1,2,4,6,7 2,5,8-11
X A	US 378321 A (E. R. SQUIBB & SONS, INC.), 24 July, 1973 (24.07.73), Full text (Family: none)	1,2,4,6,7 3,5,8-11
X A	KHANNA, J.M. et al., Agents Acting on the Central Nervous System. X. 1-Substituted 3-Phenyl-2,3,4,5- tetrahydro-1H-1benzazepines, Journal of Medicinal Chemistry, 1967, No.395, Vol.10, pages 944 to 945	1,2,6,7 3-5,8-11
X A	ISHIHARA, Yuji et al., Regioselective Friedel- Crafts Acylation of 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline and Related Nitrogen Heterocycles: Effects of NH Protective Groups and Ring Size, J.Chem.Soc. Perkin Trans., 1, 1992, Vol.24, pages 3401 to 3406	1,2,6,7 3-5,8-11
X A	WO 01/32610 A1 (Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 May, 2001 (10.05.01), Full text; particularly, example 186 & AU 200079612 A	1,2 3-11
X A	US 3960876 A (JOHN WYETH & BROTHER, LTD.), 01 June, 1976 (01.06.76), Full text; particularly, examples 6, 7, 14, 16 & GB 1454864 A & US 4092320 A & US 4092418 A	1,3,6-8 2,4,5,9-11
X A	US 4029667 A (JOHN WYETH & BROTHER LTD.), 14 June, 1977 (14.06.77), Full text; particularly, examples 6, 7, 14, 16 (Family: none)	1,3,6-8 2,4,5,9-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01481

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	YANAGIDA, A. Jossang et al., Derivatives of 2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[3,2-b]azepine, of 2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[2,3-b]azepine and their corresponding lactams. II. Synthesis and pharmacological study on their psychotropic activity, Farmaco, Edizione Scientifica, 1979, Vol.34, No.1, pages 26 to 35	1,3,6-8 2,4,5,9-11
X A	YANAGIDA, A. Jossang et al., Derivatives of tetrahydropyrido azepines and tetrahydropyridoazepinones. I. Derivatives of 2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[3,2-b]azepine and the corresponding lactam, Farmaco, Edizione Scientifica, 1978, Vol.33, No.12, pages 984 to 991	1,3,6-8 2,4,5,9-11
X A	BEARRIE, Doreen E. et al., 5,6,7,8-Tetrahydroquinolines. 5. Antiulcer and Antisecretory Activity of 5,6,7,8-Tetrahydroquinolinethioureas and Related heterocycles, Journal of Medicinal Chemistry, 1977, Vol.20, No.5, pages 718 to 721	1,3,6-8 2,4,5,9-11
X A	US 3346565 A (LEPETIT S.P.A.), 10 October, 1967 (10.10.67), Full text; particularly, example 4 & FR 1405271 A & CH 429731 A & CH 433313 A & DE 1470008 A & GB 1090611 A	1,4,6,7,11 2,3,5,8-10
X A	TESTA, E. et al., Substances active on the nervous system. XXXVIII. Synthesis of 5-phenyl-3,5-dihydro-4,1-benzoxazepin-2(1H)-ones and 5-phenyl-2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepines, Farmaco(Pavia), Ed. Sci., 1963, Vol.18, No.11, pages 815 to 827	1,4,6,7 2,3,5,8-11
A	FR 1473839 A (ALPHACHIMIE), 24 March, 1967 (24.03.67), Full text & GB 1140049 A & JP 44-26299 B	1-11
A	DODD, Robert H. et al., MODIFICATIONS OF MITOCHONDRIAL BENZODIAZEPINE RECEPTOR NUMBERS IN STRESSFUL SITUATIONS, Peripher. Benzodiazepine Recept., 1993, pages 187 to 207	1-11
P,A	WO 03/030937 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 April, 2003 (17.04.03), Full text; particularly, Claims (Family: none)	1-11

<Scope of the search>

Claims 1 to 10 relate to compounds represented by the general formula (I) and the compounds represented by the general formula (I) are compounds having the structure W. However, it is not stated in claims 1 to 10 what is the structure W. Therefore, it is unclear compounds of to what extent of structure are involved in the scope of the compounds represented by the general formula (I), which makes the scope of the compounds according to the invention unclear.

In this international search report, prior art documents were searched concerning the compounds wherein W is oxygen or sulfur based on the statement "W is oxygen or sulfur" (p. 18 in the description) and the compounds specifically cited in Examples.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ C07D223/16, 225/06, 401/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 471/04, 495/04, A61K31/395, 35/55, 31/553, A61P1/00, 1/04, 1/16, 1/18, 43/00			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ¹ C07D223/16, 225/06, 401/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 471/04, 495/04, A61K31/395, 35/55, 31/553, A61P1/00, 1/04, 1/16, 1/18, 43/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	US 3542760 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 1970. 11. 24, 全文, 特に, EXAMPLE VIII-XV (ファミリーなし)	1, 2, 6-8, 11	
A		3-5, 9, 10	
X	US 3516987 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 1970. 06. 23, 全文, 特に, EXAMPLE VIII-XV (ファミリーなし)	1, 2, 6-8, 11	
A		3-5, 9, 10	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 12. 05. 03		国際調査報告の発日 03.06.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 新 留 素 子 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	US 3458498 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 1969. 07. 29, 全文, 特に, EXAMPLE VIII-XV (ファミリーなし)	1, 2, 6-8, 11 3-5, 9, 10
X A	GB 1193534 A (UNION CHIMIQUE-CHEMISCHE BEDRIJVEN) 1970. 06. 03, 全文, 特に, Claims, EXAMPLE 1, 2 & DE 1906593 A & NL 6902057 A & CA 899346 A & FR 2001730 A & BE 728220 A	1, 2, 4, 6-8 3, 5, 9-11
X A	US 3395150 A (E. R. SQUIBB & SONS, INC.) 1968. 07. 30, 全文 & BE 676936 A & CH 453361 A & GB 1137185 A & NL 6601631 A & DE 1620348 A	1, 2, 4, 6, 7 3, 5, 8-11
X A	US 3748321 A (E. R. SQUIBB & SONS, INC.) 1973. 07. 24, 全文 (ファミリーなし)	1, 2, 4, 6, 7 3, 5, 8-11
X A	KHANNA, J. M. et al., Agents Acting on the Central Nervous System. X. 1-Substituted 3-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1- benzazepines, Journal of Medicinal Chemistry, 1967, No. 395, Vol. 10, pp. 944-945	1, 2, 6, 7 3-5, 8-11
X A	ISHIHARA, Yuji et al., Regioselective Friedel-Crafts Acylation of 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline and Related Nitrogen Heterocycles: Effects of NH Protective Groups and Ring Size, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, Vol. 24, pp. 3401-3406	1, 2, 6, 7 3-5, 8-11
X A	WO 01/32610 A1 (科研製薬株式会社) 2001. 05. 10, 全文, 特に, 実施例186 & AU 200079612 A	1, 2 3-11
X A	US 3960876 A (JOHN WYETH & BROTHER, LTD.) 1976. 06. 01, 全文, 特に, EXAMPLE 6, 7, 14, 16 & GB 1454864 A & US 4092320 A & US 4092418 A	1, 3, 6-8 2, 4, 5, 9-11
X A	US 4029667 A (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED) 1977. 06. 14, 全文, 特に, EXAMPLE 6, 7, 14, 16 (ファミリーなし)	1, 3, 6-8 2, 4, 5, 9-11

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	YANAGIDA, A. Jossang et al., Derivatives of 2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[3,2-b]azepine, of 2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[2,3-b]azepine and their corresponding lactams. II. Synthesis and pharmacological study on their psychotropic activity, Farmaco, Edizione Scientifica, 1979, Vol. 34, No. 1, pp. 26-35	1, 3, 6-8 2, 4, 5, 9-11
X A	YANAGIDA, A. Jossang et al., Derivatives of tetrahydropyridoazepines and tetrahydropyridoazepinones. I. Derivatives of 2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[3,2-b]azepine and the corresponding lactam, Farmaco, Edizione Scientifica, 1978, Vol. 33, No. 12, pp. 984-991	1, 3, 6-8 2, 4, 5, 9-11
X A	BEARRIE, Doreen E. et al., 5,6,7,8-Tetrahydroquinolines. 5. Antiulcer and Antisecretory Activity of 5,6,7,8-Tetrahydroquinolinethioureas and Related heterocycles, Journal of Medicinal Chemistry, 1977, Vol. 20, No. 5, pp. 718-721	1, 3, 6-8 2, 4, 5, 9-11
X A	US 3346565 A (LEPETIT S.P.A.) 1967. 10. 10, 全文、特に、EXAMPLE 4 & FR 1405271 A & CH 429731 A & CH 433313 A & DE 1470008 A & GB 1090611 A	1, 4, 6, 7, 11 2, 3, 5, 8-10
X A	TESTA, E. et al., Substances active on the nervous system. XXXVIII. Synthesis of 5-phenyl-3,5-dihydro-4,1-benzazepin-2(1H)-ones and 5-phenyl-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepines, Farmaco (Pavia), Ed. Sci., 1963, Vol. 18, No. 11, pp. 815-827	1, 4, 6, 7 2, 3, 5, 8-11
A	FR 1473839 A (ALPHACHIMIE) 1967. 03. 24, 全文 & GB 1140049 A & JP 44-26299 B	1-11
A	DODD, Robert H. et al., MODIFICATIONS OF MITOCHONDRIAL BENZODIAZEPINE RECEPTOR NUMBERS IN STRESSFUL SITUATIONS, Peripher. Benzodiazepine Recept., 1993, pp. 187-207	1-11
P A	WO 03/030937 A1 (小野薬品工業株式会社) 2003. 04. 17, 全文、特に、特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-11

<調査範囲について>

請求の範囲1-10は、一般式(I)で示される化合物に関するものであり、一般式(I)で示される化合物は、Wなる構造を有する化合物である。しかしながら、請求の範囲1-10において、Wが如何なる構造を示すものかは記載されていない。とすれば、一般式(I)で示される化合物が如何なる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、このような記載は本願発明化合物の範囲を不明確にするものである。

なお、この国際調査報告は、明細書第18頁の「Wとしては、酸素原子、硫黄原子」との記載及び実施例に具体的に記載された化合物に基づいて、Wが酸素原子または硫黄原子のものについて先行技術文献調査を行った。